

Paulo Mourão Fialho Bugalho

Avaliação clínica na disfunção fronto-estriatal: movimento e cognição

Dissertação de Doutoramento em Medicina

Especialidade de Neurologia

Universidade Nova de Lisboa

Faculdade de Ciências Médicas

2013

Avaliação clínica na disfunção fronto-estriatal: movimento e cognição

Orientador

Professor Doutor Miguel Viana-Baptista

Faculdade de Ciências Médica de Lisboa

Agradecimentos

Quero agradecer ao Professor Doutor Miguel Viana Baptista, sem o qual a presente tese não existiria. Devo-lhe o apoio e a orientação no decurso da realização destes trabalhos, e o incentivo para reuni-los no conjunto que agora apresento. Devo-lhe também a influência que exerceu sobre o meu percurso de investigador clínico, desde o primeiro convite para participar nos seus trabalhos de investigação até ao momento em que pude contar com ele na orientação dos meus próprios projectos. Agradeço-lhe uma confiança inabalável, e de certo injustificada, nas minhas capacidades, e bem assim a particular tolerância ao meu sentido de humor.

Tive a sorte de ser orientado por colegas mais velhos em passos vários deste percurso, cada um participando com o seu contributo específico e essencial. Gostaria por isso de agradecer ao Dr. João Guimarães, que me lançou nas primeiras investigações desta tese e cujo incentivo constituiu o passo de partida para o estudo das Distonias e depois da Hidrocefalia de Pressão Normal. Tenho também de agradecer ao Professor Doutor Miguel Xavier, com quem aprendi os rudimentos da análise de dados, e cujo rigor metodológico nos acompanhou durante a realização dos trabalhos relacionados com as Distonias. Estou grato ainda ao Dr. José Vale, que me ensinou tanto do que sei sobre Doenças de Movimento e que acedeu rever e comentar alguns destes trabalhos.

Não posso também de deixar de agradecer aos co-autores dos vários estudos, com quem partilhei as dificuldades e os sucessos do meu percurso científico. Estou em dívida para com o Professor Doutor Bernardo Barahona Correa, que me acompanhou no longo trajecto da investigação sobre as Distonias. Agradeço também a amizade, perseverança e permanente disponibilidade da Dra. Luísa Alves, co-autora em vários dos trabalhos em doentes com Hidrocefalia de Pressão Normal, bem como a participação do Professor Doutor Albino Oliveira-Maia, autor do trabalho sobre Perturbações do Controlo do Impulso, e da Dra. Olga Ribeiro, do Gabinete de Neuropsicologia, que me ajudou na avaliação neuropsicológica de doentes com Hidrocefalia de Pressão Normal e Doença de Parkinson.

Finalmente, não posso deixar de agradecer a todos os colegas mais novos que integraram os trabalhos da tese. Julgo contar como efeito benéfico do presente conjunto de investigações, o de incentivar a participação de colegas em início de actividade, de várias proveniências, permitindo-me contribuir, espero, para a sua diferenciação como investigadores. Gostaria assim de agradecer ao Dr. Joaquim Alves da Silva, às Dras. Inês Cargaleiro e Madalena Serra, e ao Dr. Bernardo Neto (à altura Internos de Psiquiatria no Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental), bem como às Dras. Ana Sofia Correia, Rita Miguel e Andreia Vieira (Internas de Neurologia e Psicóloga a fazer estágio no Serviço de Neurologia do Hospital Egas Moniz, respectivamente) sem cujo entusiasmo não teria sido possível realizar as investigações que agora apresento.

Os trabalhos que constituem esta tese foram realizados em ambiente hospitalar, sendo que a maioria dos doentes provem da prática clínica exercida por mim e pelos meus colaboradores no Serviço de Neurologia do Hospital Egas Moniz. Não poderia por isso deixar de agradecer a esta Instituição, e aos seus responsáveis ao longo destes anos, a oportunidade que me deram de integrar estes trabalhos de investigação na minha actividade assistencial.

É essencial agradecer a todos os doentes que aceitaram participar no estudo, por vezes a custo do seu conforto e com uso do seu tempo pessoal, e sem os quais não poderia ter realizado nenhum destes projectos. Ficaria satisfeito se os dados que acrescentamos a este campo de investigação pudessem ser úteis para uma melhor compreensão das doenças de que padecem. Bem assim estou grato aos familiares e cuidadores dos doentes, quer pelo apoio que lhes prestaram, possibilitando a adesão ao protocolo, quer pela participação de muitos deles, como controlos, em vários dos trabalhos.

Índice

Esquema organizativo global.....	2
Introdução Geral.....	3
Circuitos fronto-estriatais - organização funcional.....	3
Circuitos fronto-estriatais - participação no controlo motor.....	5
Circuitos fronto-estriatais - participação nas funções cognitivas e no comportamento.....	7
Circuitos fronto-estriatais nas doenças do movimento: Distonias Primárias, Doença de Parkinson e Hidrocefalia de Pressão Normal.....	9
Objectivos gerais.....	11
1. Distonias Primárias: mudança de paradigma.....	12
2. Doença de Parkinson: para além dos sintomas motores.....	24
2. 1. Avaliação breve do estado mental nas fases iniciais da Doença de Parkinson.....	28
2.2 Avaliação breve do estado mental na Doença de Parkinson - estudo longitudinal a dois anos.....	40
2.3 Perturbação do comportamento do sono REM nas fases iniciais da Doença de Parkinson	50
2.4. Relação entre Perturbação do Comportamento do sono REM e progressão da disfunção motora e cognitiva na Doença de Parkinson - um estudo longitudinal.....	60
2.5 Perturbação Psiquiátrica na Doença de Parkinson: relação com função cognitiva e motora.....	68
2.6. Perturbações do Controlo do Impulso na Doença de Parkinson: correlação com a disfunção cognitiva e motora.....	83
3. Hidrocefalia de Pressão Normal: uma doença exclusivamente frontal ?.....	96
3.1 Disfunção da marcha na Hidrocefalia de Pressão Normal: um síndrome de desconexão fronto-estriatal.....	98
3.2 Perfil de disfunção cognitiva na Hidrocefalia de Pressão Normal e correlação com as alterações da marcha.....	113
3.3 Hidrocefalia de Pressão Normal: diferenças entre a evolução cognitiva e motora.....	121
Discussão final.....	132
Resumo.....	141
Bibliografia.....	147
Anexos.....	185

Esquema organizativo global

A presente tese baseia-se numa série de trabalhos de investigação distintos, realizados em três doenças diferentes e orientados para questões que foram consideradas relevantes do ponto de visto clínico, e tendo em conta as especificidades de cada patologia e de cada tipo de doente. Optámos por isso por adaptar a metodologia e instrumentos de análise a cada uma das questões, pelo que a abordagem de cada problema não foi, intencionalmente, homogénea. No entanto, consideramos que os resultados destas pesquisas poderão ser interpretados utilizando um modelo fisiopatológico comum, visto que as doenças em questão parecem partilhar porções do mesmo substrato anátomo-funcional. Dito de outro modo, de trabalhos diferentes esperamos retirar dados que podem ser interpretados à luz de um mecanismo comum, nomeadamente o funcionamento dos circuitos fronto-estriatais. O modo como decidimos organizar a nossa exposição reflecte esta metodologia. Iremos por isso começar por uma introdução geral, que esperamos possa enquadrar de forma global o pressuposto teórico do trabalho. De seguida, passaremos a descrever a investigação realizada em cada uma das doenças, detalhando, para cada um dos trabalhos, a formulação teórica de base, a metodologia, os resultados e as conclusões que deles podemos tirar. As definições, os critérios de diagnóstico, os instrumentos de avaliação e a metodologia estatística serão pormenorizados sempre que referidos pela primeira vez no texto. Alguns destes elementos são comuns a vários trabalhos, pelo que a sua descrição não será repetida a cada passo, sob pena de tornar a exposição redundante. Terminaremos a exposição por uma discussão final, onde tentaremos enquadrar os resultados obtidos num contexto fisiopatológico comum, tendo por base as premissas teóricas iniciais.

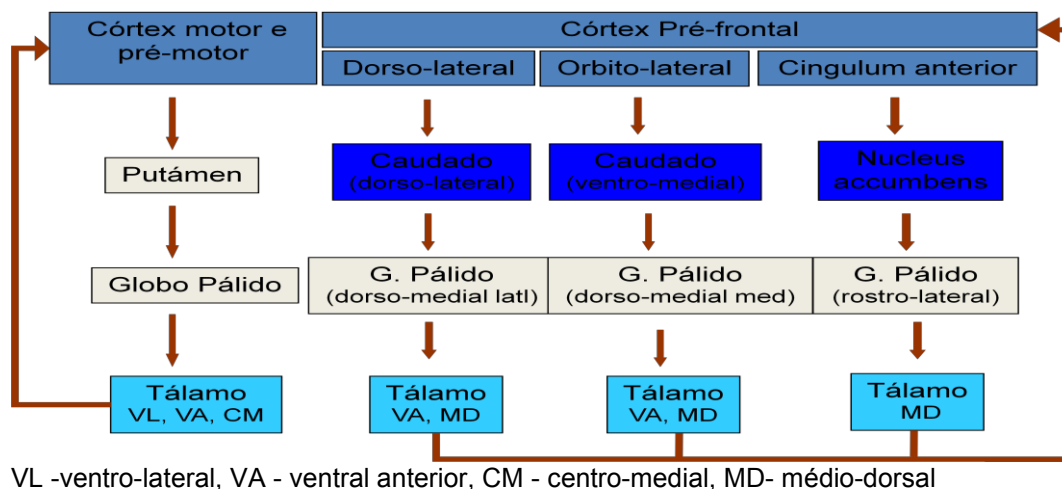
Os doentes e controlos incluídos nos estudos assinaram termo de consentimento informado e os trabalhos foram aprovados pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental.

Introdução Geral

Circuitos fronto-estriatais - organização funcional

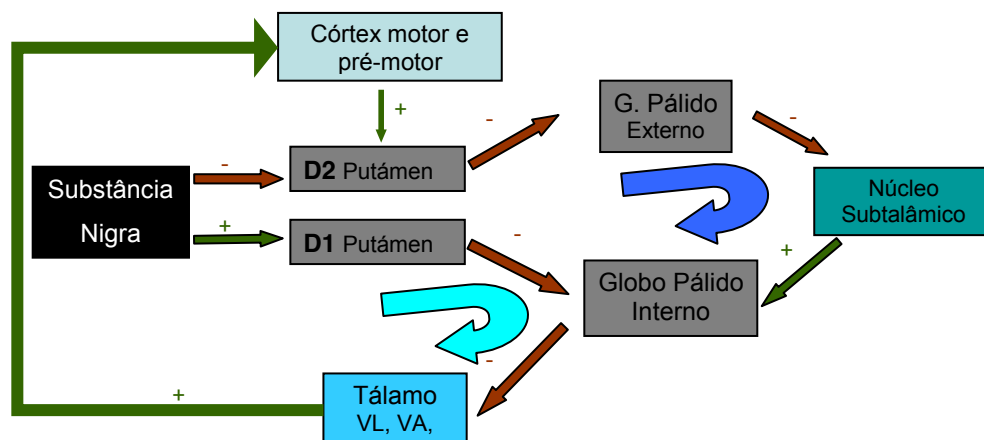
O conhecimento da fisiologia cerebral depende não só do estudo das áreas corticais envolvidas nas diferentes funções, mas também dos circuitos, por vezes complexos, que unem estas regiões. Deste modo, um determinado resultado motor ou cognitivo pode depender da activação concertada de regiões cerebrais por vezes afastadas anatomicamente, que contribuem, cada uma, com a sua acção específica para o objectivo pretendido (1). Este funcionamento em rede, depende da existência de múltiplas vias neuronais, que unem regiões cerebrais distantes através do mesmo sistema funcional. O lobo frontal, responsável por funções que vão desde o controlo dos movimentos segundo objectivos planeados, até aos processos cognitivos complexos que envolvem o comportamento executivo, a motivação, a memória de trabalho e a inibição de impulsos, exhibe um número elevado de conexões com outras regiões cerebrais, quer com estruturas corticais, quer com estruturas de localização mais profunda, os gânglios da base, nomeadamente o estriado (2). As vias em ansa fechada que unem as diversas sub-regiões do lobo frontal a localizações específicas nos gânglios da base foram, pela sua unidade morfo-funcional, denominadas de circuitos fronto-estriatais. Descrevem-se quatro circuitos distintos (figura 1.)

Figura 1. Circuitos fronto-estriatais



O circuito motor, com início nas áreas pré-motora e motora suplementar, projecta-se sucessivamente no putámen, globo pálido e núcleo ventro-lateral do tálamo e novamente na zona cortical de origem, e é responsável pelo controlo do acto motor. Os restantes três circuitos estão implicados no controlo da cognição e comportamento. São estes o circuito pré-frontal dorso-lateral, com início nesta região do lobo frontal, e projectando-se no núcleo caudado dorso-lateral, globo pálido e núcleo ventral anterior e dorso-medial do tálamo; o circuito órbito-frontal, que se inicia na região órbito-frontal lateral e se projecta no caudado ventro-medial, globo pálido e depois no tálamo; o circuito cingulado anterior, que compreende a porção anterior do cíngulo e região órbito-frontal medial, projectando-se no núcleo *accumbens*, depois no pálido e finalmente no tálamo. Cada um destes circuitos possui, por sua vez, uma dupla divisão, a partir dos núcleos que constituem o estriado, descrevendo-se uma via directa, que se projecta do pálido interno directamente para o tálamo, e uma indirecta, passando primeiro pelo pálido externo e núcleo sub-talâmico, antes de estabelecer conexão com o pálido interno e depois com o tálamo. A via directa tem uma acção final excitatória sobre o córtex, que lhe confere uma função facilitadora, ao passo que a via indirecta, com efeito final negativo, teria uma influência inibitória sobre o acto motor ou cognitivo (figura 2.). O controlo do acto motor ou comportamento resultaria de um equilíbrio dinâmico produzido pela acção concertada destas duas influências

Figura 2. Circuito motor – via directa (↻) e via indirecta (↻)



VL -ventro-lateral, VA - ventral anterior, CM - centro-medial, MD- médio-dorsal. As vias excitatórias estão representadas a verde, as inibitórias a vermelho.

A unidade funcional de cada um destes circuitos prevê que o mesmo tipo de disfunção (sintoma) possa surgir por lesão de áreas cerebrais diferentes, desde que unidas pelo mesmo circuito (por exemplo, o mesmo tipo de sintoma motor pode surgir caso seja atingido o putámen, o globo pálido ou as áreas pré-motoras corticais (3)). Nas primeiras descrições destes circuitos salientava-se a segregação das várias ansas, que permitia um controlo separado das diferentes funções. Trabalhos mais recentes têm referido extensas ligação transversais em vários pontos do circuito, resultando numa maior proximidade e inter-conectividade destas diferentes vias e permitindo supor que alterações numa delas possam ter influência nas restantes e portanto que doenças em que estão afectados estes circuitos possam apresentar simultaneamente sintomas da esfera motora, cognitiva e comportamental (4).

Circuitos fronto-estriatais - participação no controlo motor

As doenças do movimento, ou do sistema extra-piramidal, têm em comum a predominância de sintomas que resultam do descontrolo das funções motoras, e que incluem rigidez muscular, lentidão de movimento (bradicinésia), tremor, disfunção da marcha e do equilíbrio, e a presença de movimentos involuntários, como a coreia, a distonia e as mioclonias. A maioria das doenças que se apresentam com estes sintomas está, de uma forma ou de outra, relacionada com disfunção do sistema extrapiramidal, quer se detectem lesões morfológicas neste sistema quer as alterações aconteçam a um nível apenas funcional. Embora estudos em doenças do movimento, como a Doença de Parkinson, a coreia de Huntington e as Distonias, para dar alguns exemplos, forneçam abundantes provas de que os gânglios da base e suas ligações são essenciais ao controlo do movimento, os mecanismos através dos quais esta coordenação se processa não estão totalmente esclarecidos. De um modo geral, os gânglios da base teriam como função a modulação do gesto motor

produzido através da via piramidal, de modo a facilitar o encadeamento de acções motoras complexas, ajustando a amplitude e velocidade do movimento, inibindo activações motoras anómalas, permitindo a execução de movimentos sequenciais e a automatização de gestos aprendidos, como a fala, ou a marcha. Esta modulação, para alguns autores análoga a um processo de filtragem, começaria logo na fase de preparação do movimento: estímulos aferentes provenientes das áreas sensitivo-motoras, áreas pré-motoras e centros responsáveis pela motivação, seriam filtrados no circuito motor, através das vias indirectas (com inibição dos planos motores inadequados a nível da área pré-motora) e directa (com activação dos planos adequados), o que resultaria na modulação correcta do gesto motor ainda durante a fase de planeamento (5). Por sua vez, a actividade dos gânglios da base seria modulada por outras influências, das quais a mais importante será por ventura o influxo dopaminérgico proveniente da substância nigra, como veremos mais abaixo, na secção referente à Doença de Parkinson.

O controlo da marcha constitui um exemplo particular da complexidade dos mecanismos inerentes ao controlo motor. A posição bípede obriga a um complexo jogo de ajustamentos, que poem à prova as capacidades do sistema fronto-estriatal. Nos quadrúpedes, o controlo da marcha depende quase em exclusivo da activação de geradores automáticos, localizados em estruturas da junção mesencéfalo-protuberancial. Nos bípedes, os ritmos gerados nestas regiões são depois modulados por estruturas que incluem o lobo pré-frontal e os gânglios da base, bem como o cerebelo e as regiões responsáveis pela propriocepção e mesmo pelas funções cognitivas, importantes no planeamento consciente da acção motora. Lesões nestas diferentes regiões produzem alterações distintas no padrão da marcha. Embora os circuitos fronto-estriatais possam ser considerados como uma unidade funcional, alguns autores (6) têm sugerido uma dissociação, no que ao tipo de disfunção de marcha se refere, entre os sintomas provocados por atingimento do lobo frontal e aqueles provocados por alteração nos gânglios da base: a marcha de tipo frontal, frequente nos doentes com leucoaraiose, HPN ou lesões focais do córtex pré-frontal, seria caracterizada por retrocesso nos mecanismos de aprendizagem do acto motor, com apraxia da marcha, perda de reflexos posturais e desequilíbrio, ao passo que a marcha de tipo subcortical hipocinética, típica dos

síndromas parkinsónicos, seria caracterizada por lentidão, postura flectida, diminuição da elevação dos pés durante a marcha, provocando arrastamento dos pés (*shuffling*) e encurtamento dos passos.

Circuitos fronto-estriatais - participação nas funções cognitivas e comportamento

Uma plêiade de estudos de imagiologia funcional e estudos de avaliação clínica em doentes com lesões focais dos gânglios da base ou doenças degenerativas que os afectam, tem permitido delinear as funções dos diferentes circuitos cognitivos. Assim, o circuito pré-frontal dorso-lateral parece ser responsável por funções de carácter executivo, como a memória de trabalho, planeamento, programação e activação sequencial de tarefas, alternância entre *sets* cognitivos, pensamento abstracto e conceptualização. O circuito órbito-frontal teria funções no controlo comportamental, envolvendo inibição de impulsos e modulação do ajustamento social, e lesões neste circuito provocariam desinibição, irritabilidade, labilidade emocional, comportamento de utilização e de imitação. O circuito cingulado anterior constitui parte integrante dos sistemas responsáveis pela manutenção de atenção e motivação, que ao ser alterado determina dificuldades na esfera da volição, provocando apatia, défice marcado de iniciativa e embotamento emocional (7). (É no entanto de referir que é não possível separar totalmente as funções destes três circuitos, e que outras teorias optaram, umas por repartir, e outras por aglutinar parte dos mesmos. Alguns autores distinguem apenas entre um circuito associativo (dorso-lateral) e um circuito comportamental ou límbico (juntando circuito órbito-frontal e cingulado anterior na mesma entidade funcional) enquanto outros sublinharam a participação do circuito cingulado anterior também nas funções cognitivas, e não só comportamentais. A repartição em três circuitos

tem no entanto mostrado validade, pelo menos operacional, para o estudo do movimento e da cognição.)

A influência destes circuitos na esfera afectiva e comportamental, confere-lhes relevância para o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelos sintomas psiquiátricos. Ao passo que o circuito dorso-lateral parece estar mais implicado em funções cognitivas *de per se*, os outros dois circuitos estabelecem relação próxima com o sistema límbico, integrando os complexos mecanismos relacionados com o comportamento social. A relação entre a depressão e a disfunção de circuitos cingulado anterior e dorso-lateral, poderá explicar a associação entre sintomas depressivos e a alteração das funções executivas. Os sintomas obsessivo-compulsivos estão relacionados essencialmente com perda de função inibitória nos circuitos órbito-frontais, ao passo que a psicose parece estar estreitamente relacionada com o sistema dopaminérgico mesolímbico e suas ligações com o circuito cingulado anterior (8).

Por analogia com o sistema motor, os circuitos ditos não motores teriam sobre as funções cognitivas e comportamentais o mesmo efeito de modulação, ou filtro, inibindo comportamentos indesejados e facilitando a execução da resposta comportamental adequada.

Circuitos fronto-estriatais nas doenças do movimento: Distonias Primárias, Doença de Parkinson e Hidrocefalia de Pressão Normal

Do que foi discutido acima, resulta que a compreensão das doenças neurológicas do movimento depende de um conhecimento mais preciso do funcionamento dos circuitos fronto-estriatais. Por outro lado, estas doenças constituem modelos clínicos, que permitem ilustrar e pôr à prova o conhecimento adquirido sobre as funções dos circuitos envolvidos. Dentro das doenças do movimento, parecem-nos particularmente relevantes as Distonias Primárias, a Doença de Parkinson e a Hidrocefalia de Pressão Normal. São doenças frequentes na prática clínica, com padrões de sintomatologia motora diferentes (embora nitidamente relacionados com a disfunção fronto-estriatal) e cuja fisiopatologia permite prever uma relação diferenciada com os sintomas cognitivos, dando assim acesso a várias janelas de investigação e pontos de vista eventualmente reveladores.

Nos doentes com Distonia Primária não são encontradas alterações morfo-estruturais grosseiras, embora pareça existir uma alteração funcional do putâmen, que é responsável pelos sintomas motores (9). Estudos mais recentes, usando técnicas de Ressonância Magnética com tensor de difusão, mostraram alteração em fibras axonais pertencentes ao circuito motor (10). A existência de sintomas cognitivos e comportamentais, por possível afecção de circuitos não motores, permanece controversa (11-13).

Os sintomas motores da Doença de Parkinson são provocados em parte por alterações degenerativas da *pars compacta* da substância nigra, com consequente defeito dopaminérgico e perturbação no circuito motor (14). No entanto, não só o défice dopaminérgico (ou a terapêutica que o corrige) poderão ter influência nas funções cognitivas e comportamento, como a progressão do processo degenerativo poderá afectar regiões fora da via putaminal, com perturbação dos circuitos fronto-estriatais responsáveis pela cognição e comportamento (15). Por outro lado, o processo degenerativo da Doença de Parkinson não afecta só o sistema fronto-estriatal. De facto, sabemos hoje que as alterações degenerativas têm início em regiões inferiores do tronco cerebral, afectando núcleos serotoninérgicos, noradrenérgicos e

acetil-colinérgicos e produzindo sintomas cognitivos, comportamentais e da regulação do sono que podem muitas vezes preceder os sintomas motores da doença. Os sintomas não motores da Doença de Parkinson, têm ganho uma importância crescente, principalmente no estudo das manifestações clínicas precoces, por poderem representar pior prognóstico e uma evolução mais rápida para a incapacidade (16).

Na Hidrocefalia de Pressão Normal, as alterações da marcha e a disfunção cognitiva, dois dos três sintomas que definem clinicamente a doença, poderão ser provocadas por compressão das fibras da substância branca que unem o córtex frontal aos gânglios da base, originada na diminuição da absorção de líquido e consequente dilatação mecânica dos cornos frontais dos ventrículos laterais. O tratamento passa por aumentar a eliminação de líquido, através de derivação ventricular cirúrgica (17). O mecanismo pelo qual a dilatação ventricular produz os sintomas motores não está ainda totalmente caracterizado, sendo difícil atribuir uma causa precisa para as alterações da marcha, que comungam características parkinsónicas com outras encontradas em doenças que afectam unicamente o córtex frontal ou a substância branca adjacente, como a leucoaraiose. A relação entre alterações cognitivas e as alterações da marcha e os factores que influenciam a evolução de ambos os sintomas não se encontram totalmente esclarecidos (18-20).

Objectivos gerais

Com o presente trabalho pretende-se responder a questões que tenham pertinência clínica para o estudo das respectivas doenças, utilizando instrumentos adequados para cada uma e analisando os resultados obtidos à luz do que hoje se conhece sobre a fisiopatologia dos circuitos fronto-estriatais. O estudo será focado nas relações entre movimento e cognição, alargando-se a outros sintomas sempre que clinicamente relevante. Em relação às Distonias Primárias, pretendemos investigar a existência de sintomas cognitivos do lobo frontal. No que se refere à Doença de Parkinson, os nossos estudos pretendem investigar a relação entre a disfunção motora e a disfunção cognitiva, utilizando testes de aplicação rápida. Incluiremos também, para melhor caracterização dos défices, trabalhos dirigidos a outros sintomas não motores, incluindo perturbação psiquiátrica e alterações do sono, cuja relação com a disfunção cognitiva e motora não se encontra totalmente esclarecida. Os trabalhos em doentes com Hidrocefalia de Pressão Normal destinam-se a investigar as alterações cognitivas e a sua relação com a disfunção da marcha, mediante uma melhor caracterização destes dois sintomas nucleares.

1. Distonias Primárias: mudança de paradigma

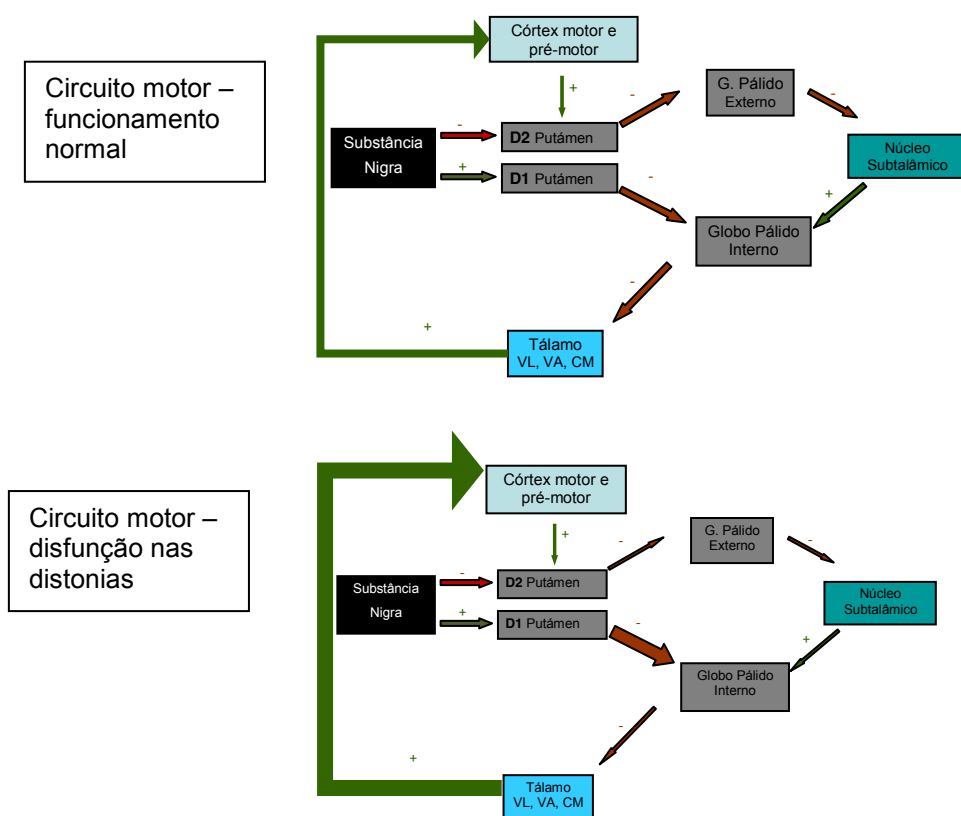
Introdução

Define-se distonia como um síndrome caracterizado por uma contracção muscular involuntária mantida, causando movimentos repetitivos e de torção, ou posturas anómalas. As distonias são habitualmente classificadas consoante a idade de início, o padrão de distribuição corporal e a etiologia. No que se refere à etiologia, as distonias têm sido classicamente divididas entre Distonias Primárias e Secundárias. As Distonias Primárias ou Idiopáticas são caracterizadas por se apresentarem como manifestação neurológica isolada, em doentes nos quais foram excluídas causas sintomáticas de distonia. As Distonias Primárias podem ser familiares ou esporádicas. As primeiras têm origem num defeito genético cuja localização é já conhecida em muitos casos – têm habitualmente início na infância/juventude, começam por um segmento corporal, normalmente um membro, generalizando progressivamente. As distonias esporádicas iniciam-se mais frequentemente na idade adulta e permanecem focais ou segmentares: são exemplos deste tipo de distonia a Câibra do Escrivão, o Torticollis ou o Blefaroespasma (21).

A fisiopatologia das Distonias tem-se mostrado difícil de investigar, especialmente se atendermos aos avanços já operados em relação a outras doenças do movimento, como a Doença de Parkinson ou a Doença de Huntington. Esta dificuldade acentua-se significativamente no caso das Distonias Primárias, já que não se identifica uma causa ou agente que possa ter actuado sobre os gânglios da base ou sobre quaisquer outras estruturas cerebrais. Supõe-se que as Distonias Primárias sejam provocadas por disfunção dos gânglios da base, visto que nas Distonias Secundárias são estas as áreas preferencialmente afectadas (22). Como referido acima, esta hipótese é corroborada por estudos funcionais e morfológicos (9, 10). Numa tentativa de integrar todos estes aspectos, têm sido postulados vários modelos explicativos dos fenómenos fisiopatológicos envolvidos na génese das distonias primárias. Segundo o modelo baseado nos circuitos fronto-estriatais, a distonia seria

provocada por disfunção do circuito motor e nomeadamente por desequilíbrio na influência relativa das vias directa e indirecta, com predomínio do efeito excitatório, quer por diminuição da acção da via indirecta, quer por aumento da actividade da via directa. Estas alterações seriam responsáveis pela diminuição da capacidade em inibir planos motores não adequados ao movimento pretendido e perda de selectividade motora, o que explicaria a contracção muscular excessiva e alguns fenómenos que são considerados característicos das distonias, como a contracção simultânea de músculos agonistas e antagonistas (co-contracção) e contracção de músculos contíguos mas não habitualmente envolvidos no movimento (*overflow*) (23).

Figura 1. Alteração do circuito motor nas Distonias Primárias



VL -ventro-lateral, VA - ventral anterior, CM - centro-medial, MD- médio-dorsal

Embora considerada também uma doença dos gânglios da base, dependente dos mesmos mecanismos que se encontram alterados na Doença de Parkinson ou na Doença de Huntington, as Distonias Primárias têm persistentemente sido vistas como doenças motoras puras, livres de disfunção

cognitiva. Apenas alguns estudos se têm debruçado sobre a disfunção cognitiva nas Distonias Primárias. Isto poderá estar relacionado com as primeiros trabalhos realizados nesta área, que revelaram, alguns, não existirem quaisquer alterações cognitivas (24), e outros até um melhor desempenho cognitivo global em doentes com distonia (25, 26). Num estudo realizado para investigar as consequências da medicação anticolinérgica nos doentes com distonia, não foram encontradas alterações na avaliação inicial, no que respeita a memória, planeamento, funções visuo-espaciais e executivas, quando comparadas com controlos saudáveis (27). Mais recentemente, o ressurgimento da cirurgia de estimulação cerebral profunda como opção terapêutica para a distonia reforçou a importância da avaliação neuropsicológica como medida inicial para avaliar as consequências cognitivas da cirurgia. Scott et al. (12) avaliaram a função cognitiva de 14 doentes com distonia primária, que foram depois submetidos a cirurgia de estimulação palidal, encontrando dificuldade de mudança de set na *Cambridge Neuropsychological Test Battery*. Foram encontrados também defeitos de memória visual, que foram atribuídos a deficiente estratégia de procura visual, relacionada com disfunção pré-frontal. Duane e colaboradores também encontraram disfunção executiva e de atenção numa amostra alargada de doentes com distonia cervical (11). Jahanshahi, por outro lado, não encontrou diferenças significativas entre 10 doentes com diferentes tipos de Distonia Primária e o grupo controlo, num estudo desenhado especificamente para avaliar funções executivas (13). Nos doentes com Distonia Cervical, a avaliação das funções visuo-espaciais tem mostrado defeitos de orientação espacial (28), bem como de memória visual (29) e mau desempenho em testes de função espacial envolvendo manipulação mental do espaço pessoal (30). Como as funções visuo-espaciais e as funções executivas raramente têm sido estudadas em conjunto nas distonias primárias, a relação entre elas permanece obscura. Os estudos feitos até ao momento têm apresentado várias limitações, incluindo populações pequenas (27-29), ou heterogéneas (incluindo doentes com distonia focal e generalizada e com diferentes etiologias e graus de severidade) (27, 30) e ausência de instrumentos específicos para avaliar funções executivas e visuo-espaciais (12, 28, 29).

Objectivos:

1. Avaliar as funções executivas e visuo-espaciais numa amostra de doentes com Distonia Primária
2. Estudar a relação entre as características específicas da distonia (intensidade e duração dos sintomas motores) e as funções cognitivas.

Métodos

1. População

Recrutámos 15 doentes com blefaroespasma, 15 com distonia cervical e 15 com câibra do escrivão a partir da base de dados da Associação Portuguesa de Distonias. Os critérios de inclusão foram:

- distonia primária focal ou segmentar, segundo a classificação de Fahn e colaboradores (20):

- a) Presença de distonia como único sintoma ou sintoma predominante
- b) Inexistência de causa conhecida para a distonia
- c) Localização focal ou segmentar dos sintomas (pálpebras/músculos orbiculares dos olhos – blefaroespasma; músculos da região cervical – torticollis; músculos da mão – câibra do escrivão)

- metabolismo do cobre normal
- Ressonância Magnética cerebral sem alterações
- idade superior a 18 anos.

Os critérios de exclusão foram:

- Pontuação na Mini-Mental State Examination (MMSE) inferior ao ponto de corte para o grau de escolaridade (31)

- Distonia psicogénica possível ou provável, segundos os critérios propostos por Fahn and Williams (32);

- Uso de anticolinérgicos, neurolépticos ou qualquer outra substância capaz de causar discinésia tardia

Utilizámos como controlos voluntários sem distonia, que seleccionámos de entre os familiares e cuidadores dos doentes. Critérios de exclusão :

- Pontuação na Mini-Mental State Examination (MMSE) inferior ao ponto de corte (31)
- Doença do Sistema Nervoso Central
- Doença sistémica capaz de provocar disfunção cognitiva

2. Avaliação

Avaliação clínica, incluindo história clínica, antecedentes médicos e neurológicos e exame físico geral e neurológico. A intensidade dos movimentos distónicos foi quantificada usando a Unified Dystonia Rating Scale (UDRS) (33). A avaliação cognitiva foi realizada por um segundo avaliador, sem conhecimento do diagnóstico clínico, e consistiu em :

a) Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Este teste permite avaliar vários aspectos da função executiva (34). É constituído por quatro cartas-estímulo e 128 cartas-resposta, com figuras impressas que variam em relação à forma, número e cor. O doente deve associar cada uma das cartas-resposta a uma das cartas-estímulo, de acordo com um critério variável, que não é expresso ao doente mas deve ser inferido segundo as pistas dadas pelo examinador. São habitualmente registados o número de categorias correctamente escolhidas e o número de erros perseverativos cometidos pelo doente (quando o doente insiste em determinado critério depois de repetidamente informado de que a resposta está errada)

b) O teste de Stroop avalia a capacidade de focar a atenção e inibir influências exteriores. Na parte W, o doente lê, tão rápido quanto possível, 24 palavras contendo nomes de cores. Na parte D, nomeia as cores impressas em 24 pontos. Na terceira parte (Parte C) são apresentadas ao doente as mesmas palavras que na parte W, mas impressas em cores discordantes (por exemplo, a palavra *azul*, impressa em verde). O doente deve dizer a cor em que cada palavra está escrita, em vez de a ler. A parte C demora mais tempo a ser completada, por requerer a inibição do acto automático de leitura. A razão C/D mede a interferência causada pela tendência a ler as palavras (Índice de

Interferência). A parte D é em geral considerada como uma medida de velocidade psicomotora (35).

c) O teste de construção com cubos da Wechsler Adult Intelligence Scale mede a capacidade visuo-construtiva. O doente deve reproduzir figuras geométricas de complexidade crescente usando um conjunto de cubos bicolores. Cada reprodução correcta é pontuada segundo o tempo demorado a terminá-la. A pontuação máxima nesta prova é de 48 (36).

d) O Teste de Retenção Visual de Benton (TRVB) é um teste de memória visual. O doente observa uma ou mais figuras geométricas durante dez segundos e depois deve reproduzi-las de memória. Existem dez desenhos de complexidade crescente. Pontuámos o número de desenhos correctamente reproduzidos (máximo de 10) (37).

3. Análise estatística

Testámos diferenças nos resultados dos vários testes neuropsicológicos entre doentes e controlos, mediante testes de t para amostras independentes. Os diferentes sub-grupos de distonia foram comparados mediante ANOVA seguida de análise post-hoc de Bonferroni. Comparámos proporções mediante teste de Qui-quadrado ou Fisher, conforme apropriado.

Fizemos análise de correlação, mediante coeficiente de correlação de Pearson, para testar a relação entre os resultados dos testes cognitivos e a intensidade e duração da distonia.

Foram feitas correcções para comparações múltiplas (Bonferroni) sempre que indicado.

Resultados

Os doentes e os controlos não diferiram significativamente no que respeita à idade, grau de escolaridade e género. A duração média de doença foi 9.7 (\pm 1.3) anos. A duração média dos sintomas e a intensidade não diferiu significativamente entre os três grupos de doentes com distonia. Trinta e um doentes encontravam-se a fazer tratamento com toxina botulínica. (Tabela 1.)

Tabela 1. Caracterização demográfica e clínica dos participantes

	Distonia (45)	Controlos (27)	p
Idade (anos)	54.1 ± 2.1	50.7 ± 2.6	Ns
Sexo (masculino)	29 (64)	13 (48)	Ns
Escolaridade (anos)	9.1 ± 0.7	9.0 ± 0.9	Ns
Tipo de distonia	15 blef, 15 torti, 15 ce		
Focal/Segmentar	31/14		
Idade de início (anos)	44.4 ± 2.1		
Duração (anos)	9.8 ± 1.3		
Toxina botulínica	31 (69)		
UDRS	5.6 ± 0.6		

Os valores são média ± desvio padrão para variáveis contínuas e número de doentes (percentagem) para variáveis categóricas.

UDRS – Unified Dystonia Rating Scale

Um dos doentes não completou o teste de Stroop e outro não realizou o Teste de Retenção Visual de Benton. Os doentes com distonia cometeram significativamente mais erros de tipo perseverativo no WCST (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação entre doentes e controlos no que respeita as variáveis cognitivas

	Distonia	Controlos	p
WCST (núm. erros perseverativos)	30.2 ± 21.7	19.9 ± 9.3	0.036*
WCST (categorias)	3.2 ± 3.0	3.7 ± 1.8	1
Stroop (índice de Interferência)	2.3 ± 0.9	2.1 ± 0.9	1
Stroop Parte D (sgs)	16.5 ± 4.9	14.9 ± 4.0	1
TRVB desenhos correctos	6.0 ± 2.1	6.9 ± 1.6	0.264
Teste cubos WAIS	27.1 ± 8.7	28.7 ± 7.8	0.443

Os valores são média ± desvio padrão. p - significância estatística após correcção para comparações múltiplas. * p< 0.05

WCST – Wisconsin Card Sorting Test; TRVB – Teste de Retenção Visual de Benton; WAIS – Wechsler Adult Intelligence Scale. sgs – segundos.

Os diferentes grupos de distonia não diferiram significativamente entre eles em nenhum dos testes neuropsicológicos. Cada um dos três grupos diferiu significativamente dos controlos no número de erros perseverativos do WCST. Para compensar a eventual influência da disfunção motora no desempenho das diferentes provas cognitivas, fizemos nova análise comparativa entre doentes e controlos, do seguinte modo: 1. excluindo os doentes com blefaroespasma em relação aos testes de Stroop e TRVB; 2. excluindo doentes com câibra do escritor em relação ao teste de cubos da WAIS e TRVB. As diferenças entre doentes e controlos não foram significativamente alteradas em nenhum destes casos. Não encontramos diferenças no desempenho neuropsicológico entre os doentes que estavam sob tratamento com toxina botulínica e os restantes.

A intensidade da distonia, conforme medida pela UDRS, encontrava-se relacionada significativamente com o número de desenhos correctos no TRVB e com a pontuação no teste de cubos (correlação negativa) e com o tempo despendido na parte D do teste de Stroop (correlação positiva) (Tabela 3.).

Tabela 3. Correlação entre os testes cognitivos e gravidade da distonia, duração de sintomas e idade de início

	UDRS		Duração		Idade de Início	
	r	p	r	p	r	p
WCST (err pers)	0.095	0.545	0.870	0.025	0.055	0.718
WCST (catego)	-0.113	0.469	-0.162	0.298	-0.071	0.652
Stroop (In. Interf.)	-0.097	0.541	-0.298	0.162	-0.169	0.284
Stroop (Parte D)	0.481	0.001**	0.097	0.545	0.083	0.604
BVRT (des corre)	-0.369	0.016*	-0.199	0.206	-0.234	0.135
Cubos da WAIS	-0.301	0.044*	-0.075	0.624	-0.204	0.179

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ WCST – Wisconsin Card Sorting Test; BVRT – Benton Visual Memory Tests; WAIS – Wechsler Adult Intelligence Scale. UDRS – Unified Dystonia Rating Scale

Discussão

Os doentes com distonia apresentaram piores resultados numa prova de mudança de *set*. A intensidade da distonia encontrava-se significativamente relacionada com a prova de cubos da WAIS, TRVB e parte D do teste de Stroop. O significado destes achados será discutido separadamente abaixo, tendo em conta a fisiologia conhecida dos circuitos fronto-estriatais

Dificuldade na mudança de *set*

Os doentes com distonia primária, apresentaram um número significativamente aumentado de erros perseverativos, o que indica menor flexibilidade mental, com dificuldade em mudar de estratégia cognitiva face a um estímulo externo. As diferenças entre doentes e controlos no WCST mantiveram-se mesmo quando excluímos da análise comparativa aqueles doentes cujo tipo específico de incapacidade motora pudesse afectar os resultados (doentes com blefaroespasma em relação a testes que dependem da visão - Stroop e TRVB, e doentes com câibra do escrivão em relação a testes que dependem da destreza manual - TRVB e Cubos da WAIS). Podemos por isso concluir que as alterações encontradas não foram significativamente influenciadas pelas dificuldades motoras, mas sim por disfunção cognitiva.

As diferenças encontradas em relação ao WCST estão de acordo com alguns estudos prévios, nomeadamente o de Scott (12) e colaboradores, que também encontraram dificuldades de mudança de *set*, embora usando uma bateria cognitiva diferente, e os de Duane (11), que encontraram alterações neste mesmo teste. O estudos dos grupos de Jahanshahi e de Taylor, que também usaram o WCST, não encontraram alterações significativas. No estudo de Taylor, apenas foi usada como variável o número de categorias, embora saibamos que é essencialmente o número de erros perseverativos que se relaciona, neste teste, com a disfunção das regiões pré-frontais. Em relação ao estudo de Jahanshahi et al (13), o número reduzido de doentes e o número elevado de variáveis, pode ter retirado potência estatística para detectar diferenças mais subtis.

A incapacidade na mudança de *set* nasce da dificuldade em desfocar a atenção de um estímulo previamente aprendido apesar de informação externa em sentido contrário, resultando em comportamento perseverativo. A capacidade de mudar entre estratégias cognitivas, é considerada desde há muito como uma função pré-frontal. Tem sido encontrada activação do córtex dorso-lateral em tarefas que envolvem planeamento, resolução de problemas, memória de trabalho e mudança de *set* (38). Porém, o comportamento perseverativo também é encontrado em doenças dos gânglios da base, causado por lesões envolvendo o estriado e em particular o núcleo caudado (39). Na verdade, em estudos de imagiologia funcional, foi encontrada relação entre a activação do córtex pré-frontal dorso-lateral e do caudado e a fase de mudança de *set* durante a realização do WCST (40). Seguindo o modelo proposto por Alexander (3), as dificuldades de mudança de *set* nos doentes com distonia seriam um marcador de disfunção do circuito dorso-lateral, causada por disfunção dos gânglios da base, nomeadamente do caudado. A relação entre a presença de disfunção motora e afecção de circuitos fronto-estriatais associativos encontra-se manifestada em trabalhos de imagiologia funcional, que encontraram hipermetabolismo do córtex pré-frontal dorso-lateral e hipometabolismo do caudado durante a realização de provas de destreza manual em doentes com câibra do escrivão, que foi considerado compatível com um estado de hiperexcitabilidade do córtex associativo, causada por diminuição da influência inibitória produzida pelo núcleo caudado (9). Os défices pré-frontais detectados com o WCST poderiam representar um equivalente cognitivo das dificuldades motoras executivas, implicando uma disfunção alargada do córtex pré-frontal, envolvendo simultaneamente funções cognitivas e motoras. De certo modo, poderíamos dizer que à perseveração motora própria da distonia (visível nos seus elementos fisiopatológicos típicos, nomeadamente na co-contracção de agonistas e antagonistas e no fenómeno de *over-flow*) corresponderia igualmente uma perseveração cognitiva. A relevância clínica destes défices é difícil de avaliar sem escalas próprias de incapacidade, que permitissem estabelecer uma relação entre as dificuldades cognitivas e a actividade quotidiana do doente. No entanto, estes achados devem ser tomados em conta pelo menos em circunstâncias especiais, que impliquem agravamento potencial de défices pré-existent, como por exemplo

em doentes que vão ser submetidos a cirurgia de estimulação cerebral profunda, ou que têm indicação para tratamento com anticolinérgicos.

Relação entre os testes de função cognitiva e a intensidade da distonia

Os resultados da parte D do teste de Stroop, do teste de cubos da WAIS e do teste de retenção visual de Benton, encontravam-se significativamente correlacionados com a severidade da doença, ao contrário do que foi encontrado em relação aos resultados no WCST e nas restantes partes do teste de Stroop. Isto significa que os primeiros três testes partilham com a gravidade motora da doença qualquer tipo de semelhança fisiopatológica que não existe em relação ao WCST e Stroop. Um aspecto fundamental distingue estes dois grupos de exames: os primeiros são testes cronometrados, ao passo que os segundos não incluem o factor tempo. Esta dissociação é particularmente evidente no que respeita aos testes do Stroop – repare-se que a correlação é significativa apenas em relação à parte D, que sendo mais fácil do ponto de vista executivo, se resume praticamente a uma tarefa de velocidade psicomotora. Isto sugere que, de algum modo, estes testes, que têm em comum depender do desempenho motor sob constrição de tempo, ou seja, de velocidade motora, avaliam uma função que é comum à gravidade motora da distonia. Como o défice motor *de per se* parece não ter influenciado o desempenho dos doentes neste teste (como sugerido pela ausência de diferenças no desempenho segundo os vários tipos de distonia e segundo a realização ou não de tratamento com toxina botulínica), a lentidão deve ser atribuída a algum traço particular dos doentes distónicos que é partilhado por ambos os sintomas. A bradicinésia é considerada uma característica geral de distonia e de outras doenças dos gânglios da base. Na distonia, a bradicinésia parece ser provocada pelo prolongamento do tempo de contracção do músculo, o que resulta em diminuição de velocidade (41). A relação entre o desempenho nestes testes e a gravidade da distonia pode ser devida a um estado geral de bradicinésia, que iria influenciar não só as funções motoras, mas também a capacidade de varrimento visual, fluência verbal, destreza manual ou memória de trabalho necessárias, em graus diferentes, para completar as tarefas cognitivas. Curiosamente, Jahanshahi também apontou a

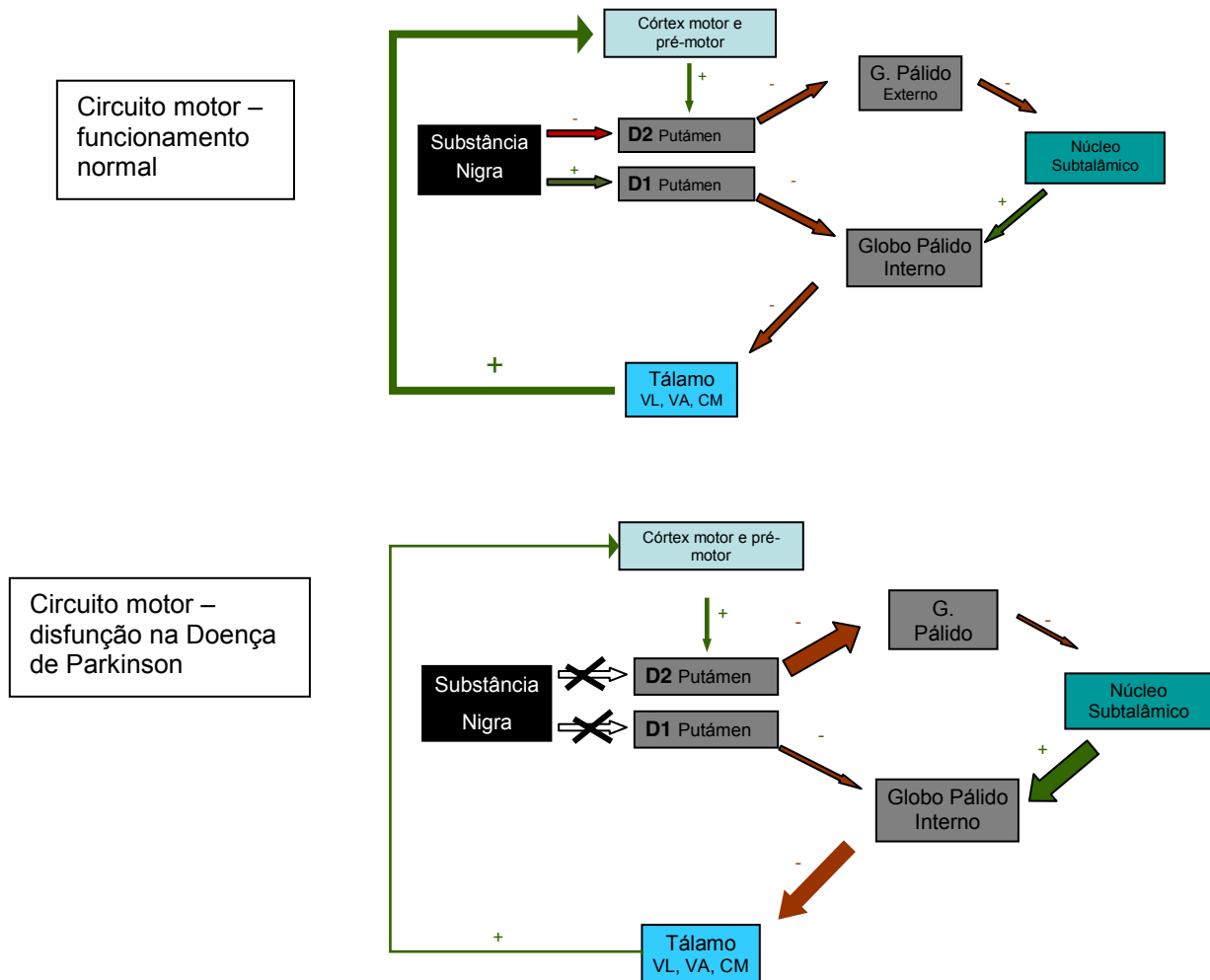
bradicinésia como a causa dos défices de fluência verbal e da lentidão durante o desempenho no Stroop, encontrados por estes autores nos seus doentes com distonia primária (13).

Em conclusão, o presente trabalho sugere que, de modo semelhante a outras doenças do movimento, também os doentes com distonia apresentam sintomas cognitivos, de tipo disexecutivo. A relevância clínica e a extensão dos défices poderá ser futuramente explicitada por estudos que incluam um número maior de doentes, baterias neuropsicológicas mais extensas, escalas de qualidade de vida e de incapacidade, que permitam perceber a influência destes défices no quotidiano do doente, e meios de imagiologia funcional que possibilitem mapear as regiões e circuitos cerebrais responsáveis pelos mesmos.

2. Doença de Parkinson: para além dos sintomas motores

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, cujo marcador neuropatológico é a perda celular na substância nigra, associada à acumulação de corpos de Lewy, e diminuição da actividade dopaminérgica no eixo nigro-estriado. Começa em média na sexta década de vida, aumentando exponencialmente de prevalência a partir dos 65 anos. O diagnóstico clínico depende da presença de sintomas motores característicos: lentidão e amplitude reduzida de movimentos (bradi e hipocinésia), rigidez muscular, tremor em repouso e alteração da marcha com diminuição dos reflexos posturais (14). O diagnóstico clínico baseia-se na presença de pelo menos três dos quatro sintomas aludidos, bem como na exclusão de sinais que são característicos de outras doenças degenerativas. O diagnóstico definitivo é, como para todas as doenças degenerativas do Sistema Nervoso Central, anatomopatológico, e requer a presença de corpos de Lewy no interior dos neurónios da *pars compacta* da substância nigra (42). A explicação para os sintomas motores da doença baseia-se no que hoje conhecemos do funcionamentos dos circuitos fronto-estriatais, que resumimos em secções anteriores nesta tese. A figura 1. ilustra as alterações encontradas nos diversos componentes do circuito motor, provocadas por defeito de estimulação dopaminérgica

Figura 1. Alteração no circuito motor na Doença de Parkinson



VL -ventro-lateral, VA - ventral anterior, CM - centro-medial, MD- médio-dorsal

Os neurónios da substância nigra projectam-se sobre o putámen e, através de receptores dopaminérgicos diferentes (D1 e D2, respectivamente) têm a capacidade de facilitar a activação produzida pela via directa, reduzindo simultaneamente a actividade inibitória da via indirecta, tendo um efeito final facilitador do movimento. O processo degenerativo próprio da doença, ao afectar a substância nigra e o influxo dopaminérgico, diminui a acção facilitadora deste núcleo, o que resultaria numa diminuição do movimento voluntário, com consequente bradicinesia e rigidez. A medicação

dopaminérgica iria, por sua vez, obviar este défice, restituindo artificialmente a integridade do circuito (14).

O desenvolvimento da investigação neste campo veio tornar o quadro mais complexo, tanto no que diz respeito à sintomatologia da doença quanto no que tem a ver com o processo degenerativo que a origina. Sabemos hoje que a DP não se caracteriza apenas por sintomas motores. O estudo dos sintomas não motores na DP tem-se constituído como um campo próprio na avaliação da doença, tantos têm sido os avanços neste tema. Descrevem-se na DP sintomas de disfunção do sistema vegetativo autonómico, alteração do olfato, sintomas sensitivos, perturbações psiquiátricas e cognitivas, e perturbações do sono. As perturbações do sono têm merecido particular dedicação da comunidade científica, pelo seu valor terapêutico e prognóstico. Nestas se incluem a fragmentação do sono, a insónia, a Perturbação do Comportamento do Sono REM (daqui em diante designada pelo seu acrónimo na versão inglesa, RBD - REM Sleep Behaviour Disorder), a sonolência diurna excessiva e os *sleep-attacks*, o síndrome das pernas inquietas e os movimentos periódicos dos membros inferiores no sono. Os doentes com DP padecem também de patologia psiquiátrica, incluindo Depressão, Ansiedade e ataques de pânico, Perturbação Obsessivo-Compulsiva, Perturbação do Controlo do Impulso e sintomatologia psicótica, que, podendo ter uma natureza reactiva, deverá estar também relacionada quer com o próprio processo degenerativo, quer com os efeitos combinados da perda neuronal e da terapêutica dopaminérgica. A disfunção cognitiva é também prevalente na DP, levando, nas fases avançadas, a estados demenciais. Está porém presente desde as fases iniciais da doença, sob a forma de defeito cognitivo ligeiro (16).

A fisiopatologia subjacente a estes sintomas não está totalmente esclarecida. Sabemos que em parte se deverão, como os sintomas motores, a alteração no funcionamento dos circuitos que unem o lobo frontal aos gânglios da base, provavelmente por afecção dos circuitos não motores, também eles dependentes da estimulação dopaminérgica. De facto, a afecção do circuito dorso-lateral poderá estar na base das alterações de tipo executivo comuns nesta doença, ao passo que alteração nos circuitos orbito-frontal e cíngulo anterior poderá explicar em parte as alterações do comportamento. No entanto, sabemos hoje que a plêiade de sintomas aqui aludidos poderá ter origem no

atingimento de outras zonas cerebrais, situadas fora do eixo nigro-estriado. Os trabalhos seminais de Braak e colaboradores (43) mostram que o processo degenerativo que culminará na destruição da substância nigra e consequentes sintomas motores, começa bastante antes de estes aparecerem, caracterizando-se por alterações degenerativas que afectam inicialmente o núcleo dorsal do vago e o bulbo olfativo, tomando depois uma progressão ascendente, que afectará vários núcleos da protuberância (núcleos da rafe, *locus coeruleus*, núcleo pedúnculo-pôntico), antes de atingir a substância nigra e posteriormente estruturas corticais occipito-parietais, límbicas, temporais e frontais. Trabalhos subsequentes encontraram relação entre os estadios neuropatológicos descritos por Braak e a progressão sintomática da doença (44). O aparecimento precoce de sintomas não motores, por vezes precedendo até os sintomas motores característicos da doença, é assim explicado pela evolução do processo degenerativo, que atinge estruturas responsáveis pela regulação do sono, função autonómica, cognição e comportamento, antes de afectar a substância nigra. A detecção precoce dos sintomas não motores e o estudo do seu valor preditivo quanto à evolução da doença têm sido motivo de grande interesse na comunidade científica, suscitando um aumento exponencial na bibliografia referente ao estudo dos sintomas não motores nas fases iniciais da doença.

2.1. Avaliação breve do estado mental nas fases iniciais da Doença de Parkinson

Introdução

A demência é em geral um achado tardio na Doença de Parkinson, com uma prevalência que varia entre 28% a 48% e que depende da idade de início, da duração, do estadio e da gravidade da doença. A incidência de demência na DP aos 2 e 5 anos de evolução é 1.7 e 4 a 6 vezes maior do que na população geral, respectivamente. Ao fim de 15 anos a incidência cumulativa de demência é de 53 % (15, 45). No entanto, o defeito cognitivo parece estar está presente precocemente, mesmo que não produza efeitos na realização das actividades de vida diária ou não seja de gravidade suficiente para constituir um estado demencial.

A etiologia dos defeitos cognitivos na DP, em particular nas fases iniciais, não está ainda bem definida. Alguns autores atribuem as alterações encontradas a disfunção dos circuitos fronto-estriatais não motores. Outros vêm na degenerescência de estruturas corticais, principalmente de localização posterior, a causa principal da declínio cognitivo na DP, mecanismo que necessariamente seria mais relevante nas fases avançadas da doença. A depleção dopaminérgica, responsável pelos sintomas motores, tem também sido apontada como causa de disfunção cognitiva, embora a relação entre terapêutica dopaminérgica, função motora e disfunção cognitiva não esteja ainda bem esclarecida. Outros neurotransmissores, como a acetilcolina e a noradrenalina, parecem ser também relevantes (15).

A caracterização dos défices tem sido também motivo de investigação. Trabalhos realizados com doentes em fase inicial de doença, utilizando baterias de testes neuropsicológicos extensas, têm encontrado predominância de defeitos de tipo executivo, mas também disfunção de memória e visuo-espacial. Os testes de aplicação rápida foram usados com menos frequência, por terem menos sensibilidade na avaliação de défices subtis, mas poderão ser úteis para a detecção rápida de doentes susceptíveis de deterioração cognitiva e portanto elegíveis para terapêutica específica.

O *Mini-Mental State Examination* (MMSE) é um teste cognitivo de aplicação rápida amplamente utilizado, que permite avaliar orientação, memória verbal, linguagem, atenção, cálculo e capacidade visuo-construtiva (31). A validade do MMSE como instrumento de avaliação cognitiva na DP tem sido contestada, por este não conter testes específicos para funções do lobo frontal, que parecem constituir o núcleo mais importante da disfunção cognitiva nesta doença. Os resultados dos diversos estudos têm sido discordantes. Alguns autores concluíram que o MMSE apresentava baixa sensibilidade para detectar defeito cognitivo ligeiro na DP (46, 47), especialmente se comparado com outros testes mais orientados para as funções executivas (48). Outros estudos, porém, parecem indicar que o MMSE pode ser útil para detectar disfunção cognitiva nas fases iniciais da DP (49). Em estudos de imagiologia funcional, a pontuação no MMSE apresentou correlação significativa com hipometabolismo cortical (50), enquanto noutros tem sido encontrada relação significativa com sintomas motores específicos (51-53) e com o estadiu neuropatológico de Braak (44) (neste último estudo, mais de metade dos doentes em estadiu motor precoce apresentaram valores de MMSE abaixo do ponto de corte). O MMSE é também frequentemente usado em ensaios clínicos (54). Embora as provas de subtração seriada, evocação de palavras e desenho dos pentágonos tenham sido recentemente recomendadas como instrumentos válidos para rastreio de disfunção de atenção, memória e capacidade visuo-construtiva (55), os resultados destes sub-testes raramente têm sido referidos em publicações científicas.

A *Frontal Assessment Battery* (FAB) é um instrumento de avaliação rápida que testa diversas áreas do funcionamento do lobo frontal (abstração verbal, flexibilidade mental, programação motora, sensibilidade à interferência, inibição de impulsos e autonomia em relação a estímulos externos). Encontra-se validado para a DP e em outras doenças do lobo frontal, apresentando correlação significativa com baterias clássicas de avaliação do lobo frontal (56). Estudos de imagiologia funcional mostram activação das regiões dorso-lateral e cíngulo anterior do córtex pré-frontal durante a realização da FAB (57).

Objectivos

Avaliação das funções cognitivas em doentes com DP em fase inicial da doença, usando escalas de avaliação breves, passíveis de serem usadas à cabeceira do doente.

Métodos

1. População

Foram observados 75 doentes com DP e 46 sujeitos controlo. Os doentes foram recrutados consecutivamente da Consulta Externa de Neurologia do Hospital Egas Moniz. Os controlos foram recrutados consecutivamente de entre os acompanhantes de doentes com DP (na sua maioria cônjuges).

CrITÉRIOS de inclusão para doentes com DP (necessários todos os critérios) (42):

a) Doença de Parkinson provável

A – Aspectos característicos

- Tremor de repouso
- Bradicinesia
- Rigidez
- Início Assimétrico

B – Sugestivos de diagnóstico alternativo

- Sintomas atípicos nos primeiros 3 anos de doença (instabilidade postural, freezing, alucinações não relacionadas com a medicação, demência no primeiro ano)
- Disfunção autonómica sintomática
- Documentação de outra etiologia (lesões cerebrais focais ou neurolépticos nos últimos seis meses)

C – Resposta farmacológica marcada e duradoura

Diagnóstico de Doença de Parkinson provável - pelo menos 3 de A, ausência de B, presença de C (por estarmos a observar doentes nos primeiros cinco anos de evolução da doença, o tempo limite para o item *sintomas atípicos* foi adaptado para 1 ano).

b) Duração de doença igual ou menor que 5 anos (definida como tempo em anos entre o primeiro sintoma da doença notado pelo doente e o momento da avaliação)

c) Estadio evolutivo inicial. Definido como estadios 1 a 2.5, inclusivamente, na escala de Hoehn and Yahr (58), em que:

- 1.0 = doença unilateral
- 1.5 = doença unilateral e axial
- 2.0 = doença bilateral sem alteração do equilíbrio
- 2.5 = doença bilateral ligeira com recuperação no teste de retropulsão
- 3.0 = doença bilateral ligeira a moderada; alguma instabilidade postural; fisicamente independente
- 4.0 = incapacidade severa; ainda consegue andar ou manter a estação de pé
- 5.0 = em cadeira de rodas ou acamado

Critérios de exclusão para doentes com DP

a) Outra doença do SNC, ou doença médica grave (excluídas por consulta do processo clínico, entrevista clínica não estruturada, exame físico e exames complementares de diagnóstico, quando necessários)

Critérios de exclusão para sujeitos controlo

a) Doença neurológica, psiquiátrica ou médica grave

2. Caracterização da Doença de Parkinson

- a) Disfunção motora: o grau de disfunção motora foi avaliado em fase on pela secção II e III da Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) (59).
- b) Foram calculados subtotais para tremor, bradicinesia, rigidez, disartria e alteração da marcha/reflexos posturais a partir da soma dos seguintes sub-itens da UPDRS: 20 e 21, 22, 23 a 27, 18, 29 e 30, respectivamente.
- c) Determinou-se o sub-tipo motor de cada doente (subtipo instabilidade postural e alteração da marcha - substituído de ora em diante pelo seu acrónimo anglo-saxónico (PIGD) - versus tipo tremorígeno versus tipo intermédio), a partir dos dados da UPDRS, segundo a classificação proposta por Jancovic e colaboradores (60). Esta é baseada num índice, calculado da seguinte forma: média das pontuações nos itens de tremor (tremor em repouso dos quatro membros + tremor do mento/face/cabeça + tremor postural das mãos

+ pontuação no item história de tremor, para ambos os membros superiores / 9) a dividir pela média das pontuações na marcha e equilíbrio (quedas + freezing + história de dificuldade na marcha + marcha + equilíbrio / 5). A forma tremorígena corresponde a um índice superior ou igual a 1.5, a forma PIGD a um índice inferior ou igual a 1 e a forma intermédia a um índice entre 1 e 1.5

- d) Estadio de evolução da doença, medida pela escala de Hoehn and Yahr (58), aplicada no estado *on*.
- e) Terapêutica dopaminérgica: a dose total diária de medicação dopaminérgica foi calculada para cada doente que estivesse sob agonista dopaminérgico, mediante a conversão da dose de dopaminérgico em Dose Equivalente de Dopa (DED), segundo fórmulas publicadas (61):
 - a. Dose de L-dopa + dose de l-dopa x 1/3 se sob entacapone
 - b. Dose X 10 se sob bromocriptina
 - c. Dose x 67 se sob cabergolina ou pramipexole
 - d. Dose x 20 se sob ropinirole
 - e. Dose x 100 se sob pergolide
 - f. Dose x 8 se sob apomorfina

3. Avaliação das funções cognitivas

a) Funções do lobo frontal

As funções cognitivas do lobo frontal foram avaliadas pela Frontal Assessment Battery (FAB). A FAB é uma prova de aplicação rápida, construída para estudar diversas funções executivas. Permite uma pontuação global, determinada a partir da soma das pontuações nas seguintes provas: semelhanças (pensamento abstracto), fluência verbal (flexibilidade mental), série motora de Lúria (programação motora), ordens contraditórias (susceptibilidade à interferência), prova *go-no go* (controlo inibitório), comportamento de preensão (independência do meio). Para cada um destes testes é atribuída uma pontuação entre 0 (pior) e 3 (melhor), pelo que o resultado total varia entre 0 e 18. Definimos disfunção frontal como pontuação

1 desvio padrão abaixo dos valores normais para a idade e grau de escolaridade conforme definidos pela validação portuguesa do teste (62).

b) Avaliação de funções não frontais

O Mini-Mental State Examination (MMSE) testa a presença de defeito cognitivo global, avaliando predominantemente funções cognitivas de tipo cortical, incluindo orientação, memória imediata, atenção e cálculo, memória de evocação, linguagem e capacidade visuo-construtiva. A prova encontra-se validada para a população portuguesa. A presença de defeito cognitivo é determinada em relação a um valor de corte, que depende da escolaridade do doente. Definimos como disfunção não frontal pontuação abaixo dos pontos de corte definidos pela versão portuguesa do teste (63, 64).

A presença de demência foi avaliada pelos critérios da DSM-IV-R (65).

4. Análises dos dados

Comparámos doentes com controlos em relação às pontuações totais e sub-totais do MMSE e da FAB, mediante testes t para amostras independentes ou teste de Mann Withney, consoante distribuição das variáveis em causa (normal vs. não normal). Comparámos doentes com fenótipo tremorígeno e doentes com fenótipo não tremorígeno em relação às pontuações totais e sub-totais do MMSE e da FAB, mediante testes t para amostras independentes ou teste de Mann Withney. Usámos correcção de Bonferroni para comparações múltiplas, quando indicado. Comparámos proporções de sujeitos com e sem disfunção cognitiva global (MMSE) e frontal (FAB) entre os grupos de doentes e controlos, mediante teste Qui-quadrado ou de Fisher, consoante adequado. Como a FAB inclui provas com componente motor (itens 3 a 6) e sem componente motor (1 e 2), criámos uma pontuação motora e não motora, mediante a soma das pontuações nestes sub-testes. Utilizámos o coeficiente de correlação de Pearson ou de Spearman para estudar a relação entre as pontuações na MMSE e FAB (total, motora e não motora), a DED e as variáveis da UPDRS.

Resultados

Foram incluídos 75 doentes com DP em fase inicial de doença (32 do sexo masculino). Cinquenta e oito doentes estavam a fazer terapêutica com dopaminérgicos. A DED média foi 408.2 ± 434.80 . Não havia nenhum doente que estivesse sob terapêutica com anticolinérgicos, antipsicóticos ou inibidores da acetilcolinesterase. A idade média à altura do estudo foi 72.6 ± 7.18 anos. A duração média de doença foi 2.8 ± 1.36 anos. A idade média de início de doença foi 69.8 ± 7.40 anos. Os valores médio e desvio padrão de estadios de HY foi 1.8 e 0.68, respectivamente. A pontuação média na UPDRS foi 18.1 ± 11.56 . O tipo motor tremorígeno foi predominante nesta amostra, estando presente em 41 doentes, versus 25 no grupo PIGD. Não houve doentes ou controlos que apresentassem critérios para demência. A disfunção frontal foi significativamente mais frequente no grupo de doentes que no grupo controlo (26 em 75 vs. 7 em 45, $p=0.023$). Oito doentes apresentaram valores no MMSE abaixo do ponto de corte para o grau de escolaridade, contra nenhum no grupo de controlo ($p=0.024$). Na tabela 1. apresentamos os resultados na FAB para ambos os grupos. A pontuação total foi significativamente inferior no grupo de doentes. As pontuações na prova de semelhanças, série motora e instruções contraditórias foram também significativamente inferiores neste grupo.

Tabela 1. Pontuações totais e parciais na FAB - comparação entre doentes e controlos

FAB	Doentes	Controlos	<i>p</i>
Total	10.85±3.06	13.22±2.66	0.00001****
Semelhanças	0.88±0.81	1.44±0.84	0.0024**
Fluência verbal	1.85±0.90	1.98±0.91	1.000
Série motora	2.12±0.93	2.73±0.65	0.00002****
Instruções contraditórias	1.63±1.17	2.33±0.90	0.0018**
Go-No Go	1.43±0.87	1.89±0.95	0.078
Comportamento de preensão	3.00	3.00	

Os valores representam média \pm desvio padrão. A pontuação no comportamento de preensão foi constante nos dois grupos. Os valores de *p* representam significância estatística, após correcção de Bonferroni. ** $p<0.005$, **** $p<0.00005$

Os doentes com DP pontuaram significativamente abaixo dos controlos na pontuação total e nas provas de evocação de palavras e desenho dos pentágonos da MMSE, como apresentado na tabela 2.

Tabela 2. Pontuações totais e parciais no MMSE - comparação entre doentes e controlos

MMSE	Doentes	Controlos	<i>p</i>
Total	26.97 ± 2.81	28.43 ± 1.70	0.006*
Orientação	9.55 ± 0.93	9.69 ± 0.67	1.000
Registo	3.00	3.00	
Atenção e Cálculo	3.95 ± 1.39	4.47 ± 0.84	0.072
Evocação	2.23 ± 0.76	2.64 ± 0.57	0.006*
Linguagem	8.63 ± 0.60	8.56 ± 0.92	1.000
Capacidade visuo-construtiva	0.59 ± 0.50	0.82 ± 0.39	0.030*

Os valores representam média ± desvio padrão. A pontuação em Registo foi constante nos dois grupos. Os valores de *p* representam significância estatística, após correcção de Bonferroni.

* $p < 0.05$

A pontuação no MMSE encontrava-se significativamente relacionada com a pontuação total na UPDRS, com a disartria, com o tremor (embora com grau de significância menor) e com a bradicinésia. A pontuação na FAB esteve significativamente relacionada com a pontuação no tremor, embora o grau de significância fosse menor (Tabela 3). A pontuação motora da FAB encontrava-se significativamente relacionada apenas com o tremor ($r = -0.250$, $p = 0.031$). A pontuação não motora da FAB não estava significativamente correlacionada com as pontuações na UPDRS.

Tabela 3. Correlação entre as provas cognitivas os dados epidemiológicos e da função motora, no grupo com Doença de Parkinson.

	FAB		MMSE	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Idade	-0.348	0.002**	-0.335	0.0030**
Idade de início	-0.371	0.001**	-0.334	0.0030**
Duração	0.080	0.496	0.026	0.8220
DED	-0.173	0.138	-0.140	0.2300
UPDRS total	-0.151	0.198	-0.381	0.0010**
Disartria	-0.142	0.226	-0.300	0.0090**
Bradicinésia	-0.135	0.247	-0.398	0.0004***
Rigidez	0.070	0.552	-0.167	0.1530
Marcha Postura	-0.126	0.280	-0.219	0.0590
Tremor	-0.254	0.028*	-0.253	0.0290*
FAB			0.508	0.0000003****

** $p < 0.01$; *** $p \leq 0.005$; $p < 0.0005$ DED – dose equivalente de dopa; UPDRS – Unified Parkinson Disease Rating Scale; FAB – Frontal Assessment Battery

Não houve diferenças significativas nas provas cognitivas entre doentes com diferentes subtipos motores.

A DED não se relacionou significativamente com nenhuma das provas cognitivas.

No grupo de doentes com DP a pontuação na FAB encontrava-se muito significativamente relacionada com a pontuação no MMSE. A análise de correlação no grupo controlo mostrou uma relação apenas marginalmente significativa entre as pontuações na FAB e no MMSE ($r=0.303$, $p=0.043$).

Discussão

Quando comparados com um grupo de idosos sem DP, os doentes com DP apresentaram pontuação significativamente inferior na FAB, bem como uma proporção significativamente superior de sujeitos com níveis não normais de função frontal. A análise dos diferentes sub-testes mostrou desempenho significativamente inferior em provas de formação de conceitos, programação motora e sensibilidade à interferência, estando poupados o controlo inibitório, a dependência ambiental (comportamento de preensão) e a flexibilidade mental (avaliada com uma prova de fluência verbal). Outros estudos, realizados em doentes em estadio inicial de doença, encontraram défices de função executiva comparáveis aos encontrados neste estudo, nomeadamente, dificuldades em mudança de *set* (66-70), baixa resistência à interferência (69-71), defeitos de planeamento, (69-72), de memória de trabalho (67,69,70,73) e de atenção (74). Enquanto que no nosso estudo os doentes não diferiram dos controlos em provas de fluência verbal, alguns investigadores têm sugerido que a fluência verbal poderia ser um marcador de disfunção cognitiva precoce (74) e de progressão para demência na DP (75). A prova de fluência verbal da FAB avalia o componente lexical e não o componente semântico. Este último, tem sido considerado por alguns como tendo uma associação mais forte com a probabilidade de declínio cognitivo na DP (74,75) provavelmente por estar mais fortemente relacionado com degenerescência do lobo temporal. De facto, o

grupo de Farina também não encontrou défices significativos em provas de fluência verbal lexical (67). No estudo de Cooper, os défices de fluência semântica estavam presentes apenas em doentes com pontuação abaixo do ponto de corte no MMSE (66). O comportamento de utilização é encontrado em doenças degenerativas caracterizadas por perda acentuada de função do lobo frontal, resultando de desafereciação do lobo frontal quer por lesão dos gânglios da base, em particular o núcleo caudado, quer por lesão directa do córtex frontal cingulado (76). As lesões que provocam este fenómeno significam habitualmente uma alteração grave dos circuitos referidos, o que não seria de esperar em fases tão precoces na DP. Por outro lado, o padrão de alterações encontrado na FAB poderá trazer informação relevante quanto aos circuitos fronto-estriatais afectados nestas fases iniciais, para além do circuito motor. O padrão de alteração nos sub-testes da FAB sugere disfunção específica na abstração verbal, controlo de interferência e programação motora, o que, tendo em conta os estudos funcionais feitos em doentes com DP e dirigidos à fisiopatologia dos gânglios da base, indicaria alteração precoce dos circuitos cingulado anterior (dificuldade em manter a atenção face a interferência) e dorso-lateral (dificuldade em programar gestos sequenciais e em processos de abstração verbal, funções que são testadas pelas prova de programação motora e semelhanças da FAB, respectivamente). Em relação aos gânglios da base, estes resultados indicariam disfunção precoce da cabeça do núcleo caudado, o que aliás está de acordo com estudos de imagiologia funcional realizados em doentes com DP em fase inicial (77, 78, 79), que indicaram relação entre défices em provas de função frontal e redução da actividade dopaminérgica no núcleo caudado.

A pontuação no MMSE foi também significativamente inferior no grupo de doentes, observando-se uma proporção significativamente superior de doentes com pontuação abaixo do ponto de corte. Os doentes apresentaram também pontuações significativamente inferiores nos sub-testes de memória episódica e função visuo-espacial. Défices subtis em provas de memória verbal e de capacidade visuo-espacial foram também encontrados em outros estudos neuropsicológicos realizada na fase inicial da DP (67, 70, 74, 80, 81 e 66, 74, 80, 82, respectivamente). Isto sugere que défices não frontais, proeminentes nas fases avançadas da doença, podem estar presentes logo nos primeiros

anos de sintomatologia motora. Os resultados referentes à prova de cópia dos pentágonos parecem ser de relevância clínica, visto que esta prova em particular mostrou, em alguns estudos, relação significativa com o desenvolvimento de demência em síndromas parkinsonianos (83). A percentagem de doentes com pontuação abaixo do valor de corte na MMSE foi semelhante à encontrada em alguns outros estudos (ex.: 10% no estudo realizado por Foltiniev e colaboradores) (71). No entanto, outros investigadores não encontraram diferenças significativas na pontuação do MMSE na DP na fase inicial, quando comparados com controlos saudáveis (69, 52, 67). Nestes estudos, a idade média dos doentes era inferior à encontrada na presente investigação, o que poderá explicar as diferenças.

A origem da disfunção não-frontal na DP não está totalmente esclarecida. Alguns autores têm considerado que os defeitos de memória e visuo-espaciais encontrados nas fases iniciais da DP poderiam ser consequência de uma disfunção fronto-estriatal primária (67). Outros, porém, apresentaram dados que sugerem a existência de um sub-tipo de doentes em que os défices não frontais poderiam aparecer de modo precoce e isolado (71). Encontrámos uma relação fortemente significativa entre as pontuações na MMSE e na FAB, o que poderia sugerir que a disfunção executiva estaria a influenciar os resultados das provas do MMSE, como por exemplo no teste de evocação de palavras, por dificultar os mecanismos de procura e selecção de palavras, que são dependentes do lobo frontal. Por outro lado, é possível que ambos os testes não sejam tão selectivos para as funções pretendidas, medindo na verdade o mesmo tipo de alteração. Pode acontecer que o mesmo mecanismo neurodegenerativo seja responsável por alteração simultânea em estruturas fronto-estriatais e não frontais. Ou que a disfunção precoce em estruturas parieto-temporais possa contribuir para as alterações encontrada pela FAB, hipótese pouco intuitiva, mas que alguns estudos de imagiologia funcional realizados com a FAB parecem sugerir (84).

A pontuação na FAB não se encontrava significativamente correlacionada com a generalidade dos sintomas motores, o que mais uma vez poderia sugerir a influência de alterações extra-nígricas na disfunção executiva (66). Por outro lado, tendo os doentes sido avaliados em fase *on* e estando os sintomas motores, como acontece nas fases iniciais da doença, controlados

com a medicação, o efeito dopaminérgico poderia ter mascarado uma eventual ligação entre a FAB e os sintomas motores. Devemos ainda referir que os nossos dados parecem sugerir influência da disfunção motora, e em particular do tremor, na execução das provas que dependem do controlo motor, o que deverá ser tomado em conta na valorização do desempenho destes doentes na FAB.

A pontuação no MMSE apresentava-se significativamente correlacionada com a pontuação total na UPDRS e alguns dos subtotais, mais significativamente com a bradicinésia e a disartria. Isto está em acordo com a relação entre deterioração cognitiva e sintomas motores não tremorígenos na DP, como encontrado por Williams e colaboradores, que sugeriram que a bradicinésia poderia ser um factor preditivo importante para declínio cognitivo detectado pelo MMSE (51). No estudo de Gago e colaboradores (53), foi também encontrada correlação significativa entre disartria e a pontuação no MMSE. A fisiopatologia da bradicinésia não está totalmente esclarecida, mas vários trabalhos têm sugerido um componente não motor. O conceito de bradifrenia, defendido por alguns autores, pressupõe uma relação entre a função cognitiva global, dependente do estado de activação cortical, e a velocidade de processamento da informação motora.

Contrariamente a estudos realizados com doentes em estadios mais avançados, não encontramos diferenças significativas entre doentes com sub-tipo motor tremorígeno e PIGD, possivelmente porque estes fenótipos se encontram menos diferenciados nas fases iniciais da doença. Por outro lado, a classificação PIGD não inclui a bradicinésia e depende de sintomas relacionados com equilíbrio e marcha, que não se encontram significativamente afectados nestas fases.

Em conclusão, os nossos resultados sugerem a presença de disfunção frontal significativa nas fases iniciais da DP, bem como alteração de algumas funções não-frontais, como a memória e capacidade visuo-construtiva. A disfunção não frontal encontrava-se correlacionada com a disfunção motora.

2.2 Avaliação breve do estado mental na Doença de Parkinson - estudo longitudinal a dois anos

Introdução

No trabalho descrito acima, utilizámos duas provas cognitivas de aplicação rápida para caracterizar uma amostra de doentes com DP em fase inicial da doença em relação à presença de défices neuropsicológicos e relação destes com os sintomas motores da doença. Encontrámos proeminência de disfunção frontal, mas também a presença de disfunção de tipo não executivo, que se relacionava com os sintomas motores da doença. No presente trabalho, procedemos a uma reavaliação destes doentes, ao fim de um período de dois anos, com vista a perceber a evolução dos referidos défices, bem como a determinar o valor preditivo dos testes utilizados, e de outras variáveis clínicas, no que respeita ao aparecimento de demência e à deterioração cognitiva frontal e não frontal.

Métodos

Os doentes foram reavaliados ao final de dois anos, pelo mesmo observador, usando as mesmas escalas motoras e cognitivas.

Como referido, nenhum doente estava demente na primeira avaliação. A presença de demência na segunda avaliação foi diagnosticada, como antes, por critérios da DSM-IV-R. A presença de alucinações foi definida também pelos critérios da DSM-IV-R.

Análise dos dados

A incidência anual de demência foi calculada dividindo o número de novos casos de demência pelo número de pessoas/tempo em risco durante o período de observação.

Numa primeira análise, comparámos as pontuações totais e parciais da FAB e do MMSE entre a primeira (t0) e a segunda avaliação (t1), usando testes t para amostras relacionadas ou testes de Wilcoxon Signed Ranks (de acordo com a normalidade ou não normalidade de distribuição das variáveis). Como medida de alteração temporal, calculámos, para cada doente, as variações de pontuação na FAB e no MMSE: pontuação em t1 – pontuação em t0. As frequências relativas de doentes com disfunção cognitiva global ou de tipo frontal em t0 *versus* t1 foram comparadas mediante testes de McNemar.

Numa segunda análise, avaliámos a relação entre o desempenho cognitivo e motor em t0 e a presença de declínio cognitivo em t1. Usámos como variáveis predictivas as seguintes (variáveis independentes): pontuações no UPDRS (total, bradicinésia, rigidez, alteração da marcha/postural, disartria, tremor), estadio de Hoehn e Yahr, idade, idade de início, duração da doença, educação, sexo, DED, disfunção cognitiva global, disfunção cognitiva frontal, presença de alucinações. As variáveis dependentes foram: presença de demência em t1, variação na pontuação do MMSE (declínio cognitivo global), e da FAB (declínio cognitivo frontal). Para testarmos a relação entre as variáveis predictivas e as variáveis dependentes, as primeiras foram dicotomizadas segundo o valor da mediana. Usámos testes de Qui-quadrado para testar a relação entre as variáveis predictivas e o aparecimento de demência e testes de Mann-Whitney para testar a relação entre as variáveis predictivas e a variação no MMSE e na FAB. Não realizámos análise multivariada, no caso da demência por não haver casos positivos em número suficiente e no caso das variação no MMSE e FAB por haver um número reduzido de diferenças significativas na análise univariada.

Resultados

Dos 75 doentes avaliados inicialmente, 61 foram reavaliados em t1. Dos 14 doentes que não foram reavaliados, 2 morreram por causas não relacionadas com a DP; 1 recusou-se a participar novamente no estudo; o diagnóstico de DP foi revisto em 4 doentes (passando a Tremor Essencial); 7 estavam incontactáveis em t1. Os doentes que não foram reavaliados eram

tendencialmente ($p < 0.1$) mais velhos e mais velhos no momento de início da doença. Estes doentes apresentaram uma prevalência significativamente maior de disfunção frontal. (Tabela 1.)

Tabela 1. Comparação entre doentes que foram reavaliados e doentes que não foram reavaliados em t1

	Doentes reavaliados (n=61)	Doentes não reavaliados (n=14)	p
Sexo (m)	28 (46)	4 (29)	0.370
Tremor (sub-tipo)	34 (56)	7 (50)	0.977
Alucinações	4 (7)	1 (7)	1.000
FAB < cut-off	17 (28)	9 (64)	0.014*
MMSE < cut-off	4 (7)	2 (14)	0.638
Idade	71.9 ± 7.53	75.4 ± 4.55	0.099
Idade de início	69.1 ± 7.76	72.7 ± 4.75	0.098
Duração	2.8 ± 1.40	2.7 ± 1.27	0.891
Educação	4.4 ± 4.22	4.1 ± 3.46	0.858
HY	1.8 ± 0.59	1.8 ± 0.54	0.845
DED	390.0 ± 355.80	487.5 ± 695.49	0.453
UPDRS total	18.6 ± 11.05	15.5 ± 13.92	0.374
Disartria	0.6 ± 0.75	0.6 ± 0.75	0.987
Tremor	4.1 ± 3.71	4.1 ± 4.37	0.946
Rigidez	2.3 ± 3.07	1.7 ± 1.20	0.551
Bradicinésia	7.4 ± 6.19	5.8 ± 6.73	0.377
Marcha/Postura	1.4 ± 1.14	1.6 ± 1.28	0.609

Os valores representam número de doentes (percentagens) ou média ± desvio padrão.
p - significância para testes de qui-quadrado ou t de Student para amostras não relacionadas

Quatro doentes apresentaram critérios para demência em t1 (incidência de 33.9 por 1000 pessoas/ano). Como referido no estudo anterior, em t0 nenhum doente estava sob anti-colinesterásicos. Em t1, cinco doentes tinham iniciado rivastigmina, quatro porque tivessem desenvolvido demência e um para controlo de quadro alucinatorio. Dez doentes estavam sob terapêutica com SSRI em t0, contra 15 em t1.

A pontuação no MMSE subiu em 21 doentes (variação média 1.81 ± 0.98, intervalo 1 a 5), desceu em 23 (variação média -1.91 ± 0.98, intervalo -1 a -5), e manteve-se igual em 17 doentes. A frequência de doentes com disfunção cognitiva global foi igual em t0 e t1 (n=6) (os doentes com disfunção cognitiva global foram os mesmos nas duas avaliações). A pontuação na FAB

aumentou em 23 doentes (variação média 2.87 ± 1.74 , intervalo 1 a 7), desceu em 29 (variação média -2.04 ± 1.37 , intervalo -1 a -5) e manteve-se igual em 9 doentes. A frequência de disfunção cognitiva frontal subiu de 26 (43%) para 32 (50%), mas esta diferença não alcançou significado estatístico ($p=0.201$).

Não houve diferenças significativas no que respeita às pontuações do MMSE em t0 e t1 (Tabela 2.). Ocorreu redução significativa da pontuação na prova de fluência lexical da FAB, sem alterações significativas em relação à pontuação total e nos outros sub-testes (Tabela 3.)

Tabela 2. Variação nas pontuações do Mini-Mental State Examination

MMSE	t0	t1	Variação média	p
Total	27.20 \pm 2.544	27.11 \pm 2.745	-0.098 (4)	0.678
Orientação	9.59 \pm 0.844	9.48 \pm 0.924	-0.115 (1)	0.289
Registo	3.00	3.00	0	
Atenção e Cálculo	4.00 \pm 1.252	4.07 \pm 1.276	0.066 (2)	0.636
Evocação	2.31 \pm 0.720	2.39 \pm 0.737	0.082 (4)	0.450
Linguagem	7.62 \pm 0.522	7.67 \pm 0.598	0.492 (1)	0.496
Capacidade Visuo-Construtiva	0.66 \pm 0.479	0.54 \pm 0.502	-0.115 (17)	0.090

Os valores são média \pm desvio padrão ou variação média (percentagem de variação). p significância para testes t para amostras relacionadas. A pontuação de Registo manteve-se máxima nas duas avaliações para todos os doentes. Variações negativas significam descida da pontuação da primeira para a segunda avaliação

Tabela 3. Variação na pontuação da Frontal Assessment Battery

FAB	t0	t1	Variação média	p
Total	11.20 \pm 2.971	11.30 \pm 3.309	0.115 (1)	0.738
Semelhança	0.90 \pm 0.810	0.87 \pm 0.826	-0.033 (4)	0.766
Fluência fonémica	1.93 \pm 0.873	1.72 \pm 0.968	-0.213 (11)	0.022*
Série motora	2.15 \pm 0.946	2.25 \pm 0.925	0.0984 (4)	0.451
Instruções contraditórias	1.77 \pm 1.131	1.92 \pm 1.187	0.1475 (8)	0.268
Go-No Go	1.51 \pm 0.868	1.56 \pm 1.009	0.0492 (3)	0.717
Comp. preensão	3	3	0	

Os valores são média \pm desvio padrão ou variação média (percentagem de variação). p significância para testes t para amostras relacionadas. A pontuação de Comportamento de Preensão manteve-se máxima nas duas avaliações para todos os doentes. Variações negativas significam descida da pontuação da primeira para a segunda avaliação. * $p < 0.05$

A tabela 4. mostra a relação entre as variáveis preditivas em t0 e a presença de demência em t1. A presença de demência em t1 foi significativamente mais frequente nos doentes que em t0 tinham pontuações mais altas nos itens disartria, rigidez e marcha/postura da UPDRS e que apresentavam alucinações, fenótipo não tremorígeno e pontuações abaixo do ponto de corte no MMSE.

Tabela. 4 Relação entre variáveis preditivas em t0 e a presença de demência, em t1.

	Demência em t1		
	Sim (n=4)	Não (n=57)	P
Género (m)	2 (50.0)	26 (45.6)	1.000
Sub-tipo Tremor	0	34 (59.6)	0.034*
Alucinações	2 (50.0)	2 (3.5)	0.019*
FAB < cut-off	3 (75.0)	14 (40.0)	0.303
MMSE < cut-off	3 (75.0)	3 (5.3)	0.002**
Idade > 72	4 (100)	28 (49.1)	0.114
Idade de início > 69	4 (100)	29 (50.9)	0.118
Duração > 2	2 (50)	29 (50.9)	1.000
Escolaridade > 3	2 (50)	33 (57.9)	1.000
HY > 1	4 (100)	36 (63.2)	0.289
DED > 395	4 (100)	29 (50.9)	0.118
UPDRStot > 16	4 (100)	29 (50.9)	0.118
Disartria > 0	4 (100)	25 (43.9)	0.046*
Tremor > 4	2 (50)	17 (29.8)	0.582
Rigidez > 1	4 (100)	24 (42.1)	0.039*
Bradicinésia > 7	4 (100)	26 (45.6)	0.053
Marcha/Postura > 1	4 (100)	25 (43.9)	0.046*

Os valores são número de doentes (percentagem). *p* - significância para testes de Qui-quadrado

Encontrámos ainda uma relação significativa entre escolaridade superior e o declínio cognitivo global, entre disfunção frontal e o declínio cognitivo global e entre variáveis motoras (rigidez e disartria) e o declínio na função frontal, como apresentado na Tabela 5.

Tabela 5. Relação entre variáveis preditivas e a variação na MMSE (declínio cognitivo global) e na FAB (declínio cognitivo frontal).

		Variação MMSE		Variação FAB	
		Variação média	<i>p</i>	Variação média	<i>p</i>
Sexo	Masculino	- 0.21 (1.75)	0.871	-0.21 (3.05)	0.244
	Feminino	0.69 (1.93)		0.39 (2.30)	
Sub-tipo motor					
	Tremor	0.00 (1.46)	0.842	0.50 (2.34)	0.186
	Não-Tremor	- 0.22 (2.26)		- 0.30 (2.98)	
Alucinações	Sim	0.00 (4.40)	0.965	0.50 (1.43)	0.680
	Não	-0.10 (1.67)		0.12 (2.54)	
FAB < p. corte	Sim	-0.88 (2.27)	0.002**	0.46 (2.85)	0.474
	Não	0.49 (1.17)		-0.09 (2.51)	
MMSE < p corte	Sim	0.00 (3.69)	0.980	-0.83 (2.04)	0.207
	Não	-0.11 (1.58)		0.25 (2.70)	
Idade	> 72	0.09 (2.27)	0.239	0.41 (2.84)	0.296
	≤ 72	- 0.31 (1.23)		-0.21 (2.47)	
Idade de início	> 69	0.18 (2.21)	0.072	0.52 (2.84)	0.247
	≤ 69	-0.43 (1.23)		-0.28 (2.39)	
Duração	> 2	-0.58 (1.88)	0.080	-0.48 (2.74)	0.077
	≤ 2	0.40 (1.69)		0.80 (2.43)	
Escolaridade	> 3	-0.46 (1.62)	0.048*	-0.03 (2.57)	0.723
	≤ 3	0.38 (2.04)		0.31 (2.83)	
HY	>1	-0.95 (1.76)	0.914	-0.28 (2.57)	0.051
	<1	-0.10 (1.91)		0.95 (2.67)	
DED	>395	0.04 (1.40)	0.819	0.68 (2.39)	0.101
	≤395	-0.21 (2.16)		-0.36 (2.83)	
UPDRS total	> 16	-0.03 (1.31)	0.507	-0.15 (2.86)	0.160
	≤ 16	-0.18 (1.31)		0.43 (2.42)	
Disartria	> 0	-0.10 (2.19)	0.774	-0.55 (2.96)	0.022*
	0	-0.10 (1.49)		0.78 (2.20)	
Tremor	> 4	-0.37 (2.57)	0.471	0.37 (2.64)	0.671
	≤ 4	0.02 (1.42)		0.05 (2.68)	
Rigidez	> 1	-0.21 (2.13)	0.586	- 0.54 (2.49)	0.020*
	≤ 1	0.00 (0.16)		0.73 (2.68)	
Bradicinesia	>7	-0.13 (2.19)	0.978	-0.03 (2.66)	0.350
	≤ 7	-0.06 (1.46)		0.32 (2.68)	
Marcha/Postura	>1	-0.25 (1.70)	0.471	-0.28 (3.03)	0.111
	≤1	0.07 (2.00)		0.53 (2.23)	

Os valores são média ± desvio padrão *p* significância para testes de Mann-Whitney.

* *p* <0.05

A relação entre maior escolaridade e declínio cognitivo global parece contra-intuitiva. Numa tentativa de explicar esta associação, e uma vez que a disfunção frontal também se relacionava com o declínio cognitivo global, fomos analisar a relação entre aquela e a escolaridade do doente. Uma análise de Qui-quadrado revelou que um nível mais alto de escolaridade estava associado a valores abaixo do ponto de corte na FAB (57.1 % dos doentes com disfunção frontal tinham escolaridade superior a 3 anos, versus 23.1%, no grupo sem disfunção frontal, $p=0.010$) pelo que estas variáveis foram incluídas numa análise de regressão linear, como variáveis preditivas, sendo a variação no MMSE introduzida como variável dependente. Esta análise mostrou que apenas a disfunção frontal eram preditiva de variações negativas no MMSE ($b=1.37$, $p=0.003$).

Discussão

Variação das pontuações no MMSE e na FAB

A variação nas pontuações do MMSE não foi significativa. A variação média foi baixa, quando comparada com outros estudos (85-89) e mais próxima dos estudos de Gago (53) e William-Gray (75), que também avaliaram doentes em estadio inicial da doença. Um declínio mais lento nas fases iniciais da doença está de acordo com o estudo de Garland, que mostrou um padrão não linear de redução no MMSE, com um ponto de inflexão cerca de 11 anos após o início da doença, a partir do qual a progressão era mais rápida, atingindo uma média de 2.8 pontos anuais (85). Um estudo mais recente confirma este padrão, revelando uma diminuição no MMSE mais acentuada a partir dos 10 anos de evolução (89).

Cerca de um terço dos doentes apresentou declínio no MMSE. Porém, a subida de pontuação verificada em vários doentes acabou por compensar esta variação, resultando numa diferença final não significativa. Embora o efeito de aprendizagem, resultado de um intervalo entre avaliações demasiado curto, possa ter influenciado estes resultados, eles podem por outro lado sugerir que os doentes de Parkinson variam de forma heterogénea no que se refere às funções cognitivas, apresentando padrões de evolução diversos. Também

sugerem que o MMSE poderá não ser o instrumento mais adequado para seguir a progressão dos défices cognitivos nas fases iniciais da doença, em que talvez seja necessário o uso de provas mais extensas, com maior sensibilidade.

A progressão na disfunção de tipo executivo foi também heterogênea. Apenas a fluência lexical sofreu uma redução significativa entre a primeira e a segunda avaliação, o que sugere que esta seja adequada para o seguimento da disfunção cognitiva nestas fases da doença. Este último achado é concordante com estudos anteriores (90-92).

Variáveis preditivas de demência

Apenas quatro doentes desenvolveram demência, originando uma incidência anual menor do que a encontrada na maioria dos estudos anteriores (que variou entre 30 e 107 por 1000) (75, 91-97). Esta discrepância poderá dever-se à natureza específica da nossa coorte, constituída apenas por doentes em fases iniciais da doença. Estudos anteriores mostram que a incidência de demência aumenta à medida que a doença evolui (93), e os valores mais baixos são encontrados nas fases iniciais da doença (97). Isto está de acordo com a noção geralmente aceite de que a demência é um acontecimento tardio na DP.

Encontrámos relação significativa entre a presença de demência em t1 e a presença em t0 de alucinações, fenótipo motor não tremorígeno, valores mais altos nos itens motores rigidez, alteração da marcha e postura e disartria, bem como valores no MMSE abaixo do ponto de corte. Uma relação significativa entre a presença de alucinações e a demência tem sido encontrada tanto em estudos transversais (98-104) como em estudos longitudinais (85, 94, 105-110). Os doentes com DP com alucinações apresentam um padrão de atrofia cortical posterior (107, 111), cuja progressão parece estar relacionada com o declínio cognitivo, significando que as alucinações podem ser já consequência das alterações neuropatológicas que conduzem à demência em alguns doentes. Estudos anteriores mostraram relação significativa entre a demência e

os sintomas motores não relacionados com o tremor (53, 88, 106, 112, 113) e em particular as alterações da marcha (ver adiante).

Como referido acima, a validade do MMSE no rastreio da disfunção cognitiva da DP foi posta em causa por estudos que revelaram uma maior sensibilidade de testes orientados para o estudo da função frontal, como o Montreal Cognitive Assessment Scale (MOCA) (48). Porém, alguns autores sugeriram que o MMSE podia ser mais sensível à mudança do que o MOCA (89). Os resultados deste estudo sugerem que o valor de corte para o MMSE, segundo a versão portuguesa do teste, pode ser um indicador útil para prever o aparecimento de demência nas fases iniciais da doença. A presença de disfunção cognitiva prévia em doentes que desenvolvem demência, sugere a existência de um estado intermédio (i.e. - defeito cognitivo ligeiro) em que eventualmente a terapêutica preventiva pode revelar-se útil.

Em contraste com o que ocorreu em relação ao MMSE, os resultados da FAB não foram úteis na predição de demência. Isto pode estar relacionado com a natureza dos défices cognitivos associados com a demência. Vários estudos têm sugerido que é a sobreposição de défices não frontais em doentes com disfunção frontal prévia que provoca o estado demencial e não a progressão dos défices executivos (114). Neste sentido, um teste de função cognitiva global poderá ser mais útil para prever o aparecimento de demência do que um teste de função frontal.

Factores preditivos de declínio cognitivo global e frontal

Apenas a presença de disfunção frontal em t0 esteve relacionada com a variação na pontuação do MMSE. Os nossos dados não nos permitem determinar com segurança uma explicação definitiva para este achado. Considerando a disfunção frontal como a alteração que precede um estado de disfunção cognitiva generalizada, é razoável pensar que ela possa constituir um factor preditivo para declínio no MMSE. Por outro lado, a relação significativa entre MMSE e FAB, como encontrado, por exemplo, no estudo transversal descrito atrás, poderá ter enviesado estes resultados.

Tal como aconteceu com a demência, encontrámos relação entre variáveis motoras e o declínio de tipo frontal. O padrão, porém, foi diferente, visto que não encontrámos relação significativa entre o declínio na FAB e a pontuação relativa às alterações da marcha/posturais, não havendo relação significativa com o fenótipo PIGD. As alterações da marcha e da postura respondem pouco à medicação dopaminérgica e alguns estudos têm sugerido que eles são provocados por disfunção do sistema colinérgico e não do eixo nigro-estriado e dos sistemas dopaminérgicos (115). A demência associada à DP parece estar também relacionada com uma predominância de disfunção colinérgica (116), o que tem levado a que alguns autores defendam a hipótese de que ambos os sintomas seja originados pelo mesmo mecanismo fisiopatológico, relacionado com extensão do processo degenerativo a estruturas como o núcleo pedúnculo-pôntico, ou o *nucleus basalis de Meynert* (117). Como referido, as alterações posturais e da marcha, são as que melhor se relacionam com a disfunção colinérgica. Vários autores têm encontrado este padrão dissociativo, em que a disfunção frontal parece estar relacionada com o défice dopaminérgico, enquanto que os defeitos cognitivos do sistema cortical posterior parecem ter uma relação mais forte com o envelhecimento, com disfunção de tipo colinérgico e com eventual desenvolvimento de demência (75, 118, 119). A relação entre o defeito colinérgico e a demência associada à DP poderá explicar o efeito dos inibidores da acetilcolinesterase na melhoria dos sintomas cognitivos nestes doentes (54).

Em conclusão, os resultados do presente estudo sugerem que os sintomas motores não relacionados com tremor são preditivos de demência e de declínio cognitivo frontal nas fases iniciais da DP. Sugerem também que o ponto de corte da versão portuguesa do MMSE poderá ser útil como preditor de demência. Os resultados deste estudo poderão ser confirmados aumentando o tempo de seguimento, o que será útil para reduzir o efeito de aprendizagem e aumentar o número de casos de demência, conferindo maior poder estatístico ao estudo e permitindo eventualmente uma análise multivariada.

2.3. Perturbação do comportamento do sono REM nas fases iniciais da Doença de Parkinson

Introdução

A Perturbação do Comportamento do sono REM (REM sleep behaviour disorder - RBD) caracteriza-se por perda da habitual atonia do sono REM e pela presença de sonhos agitados e violentos e movimentação durante o sono que dramatiza o conteúdo dos sonhos (120). O comportamento violento durante o sono REM pode ser causa de lesão física, por vezes grave, quer do doente quer de quem dorme com ele. As descrições iniciais referiam uma maior prevalência em homens (87%), aparecimento em idades avançadas (em média durante a sétima década de vida), sendo a frequência dos episódios muito variável (de um de três em três meses a várias vezes por noite), tendendo a diminuir de frequência com a idade, principalmente nos casos secundários. Cerca de metade dos doentes que têm RBD não evidenciam, à altura da apresentação, uma causa neurológica definida, enquanto nos restantes este síndrome está associado a doenças degenerativas, em particular aos síndromas parkinsonianos caracterizados pela acumulação de corpos de Lewy (alfa-sinucleinopatias), como a DP, a Atrofia Multi-Sistema e a Demência de Corpos de Lewy, ou, menos frequentemente, a lesões do tronco cerebral ou a outras doenças do sono, como a narcolepsia (121,122). O substrato fisiopatológico da RBD não é totalmente conhecido, embora a importância de estruturas do tronco cerebral no controlo dos estados do sono e a presença frequente desta síndrome em doentes nos quais se encontram afectadas estruturas do mesencéfalo e da protuberância, apontem para envolvimento predominante destas regiões cerebrais. Os estudos neuropatológicos realizados na RBD, na sua maioria em doentes com a forma secundária da doença, mostraram perda neuronal principalmente na substância nigra e *locus coeruleus*, mas também nos núcleos da rafe dorsal, núcleos da substância reticular activadora ascendente, núcleo pedúnculo-pontico e núcleo dorsal do vago. Os estudos funcionais têm mostrado afectação predominante do eixo

nigro-estriado e de receptores relacionados com a acção dopaminérgica (121). Estas estruturas estão implicadas no controlo do movimento tanto como na fisiologia do sono e da cognição, o que poderá explicar a relação entre estes sintomas na DP.

Os dados sobre a prevalência de RBD na DP têm variado de estudo para estudo. O modo e o tempo de aparecimento da RBD na evolução da DP não estão totalmente esclarecidos. Alguns estudos têm sugerido que a RBD pode ser um fenómeno precoce, relevante como factor prognóstico na evolução motora e cognitiva na doença. Investigações recentes mostraram disfunção cognitiva mais grave nos doentes com DP e RBD, tendo revelado relação com defeito executivo (123), disfunção visuo-espacial (124, 125) e defeito cognitivo ligeiro (126). Marion e colaboradores encontraram um risco aumentado de demência nos doentes com DP e RBD, embora não tivessem encontrado diferenças significativas em qualquer dos testes neuropsicológicos utilizados (127). Alguns estudos debruçaram-se sobre a relação entre a presença de RBD e sintomas motores específicos. Nalguns trabalhos foi encontrada relação entre RBD e o fenótipo motor não tremorígeno, que em geral tem um prognóstico pior (127, 128). Outros autores, porém, não encontraram diferenças significativas no perfil motor (125) ou encontraram pontuação inferior na escala de UPDRS nos doentes com RBD (129).

Objectivos

Avaliar a relação entre as funções motoras e cognitivas e a presença de RBD nas fases iniciais da DP. Para alcançar este objectivo, necessitaremos numa primeira fase de caracterizar o modo de apresentação desta parassónia na população escolhida.

Métodos

1. População

Foram observados 75 doentes com DP em fase inicial da doença, seleccionados segundo os critérios utilizados nos estudos referidos acima.

2. Caracterização motora e cognitiva dos doentes: sobreponível à referida acima.

3. Avaliação da RBD

Crítérios para o diagnóstico de RBD (ambos necessários):

a) Presença dos critérios clínicos mínimos da ICSD (130), avaliados em entrevista clínica com os doentes e cônjuges:

- i. comportamento violento durante a noite
- ii. movimentos corporais ou vocalizações que indiquem dramatização de conteúdo onírico

b) Pontuação de 5 ou superior no REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ): esta escala, recentemente criada, demonstrou ter uma sensibilidade alta e especificidade aceitável no diagnóstico de RBD face à polissonografia. O RBDSQ contém treze questões, que cobrem o espectro sintomático da doença (131).

Foi perguntado, aos doentes com critérios positivos para RBD, se os sintomas estariam presentes antes do início da DP. Aos doentes que não apresentavam critérios para RBD à altura da avaliação, foi-lhes perguntado se alguma vez no passado teriam experimentado esses sintomas e, em caso afirmativo, se eles estariam presentes antes ou depois dos primeiros sintomas motores da DP.

O entrevistador responsável pelo diagnóstico de RBD desconhecia os resultados da avaliação motora e cognitiva.

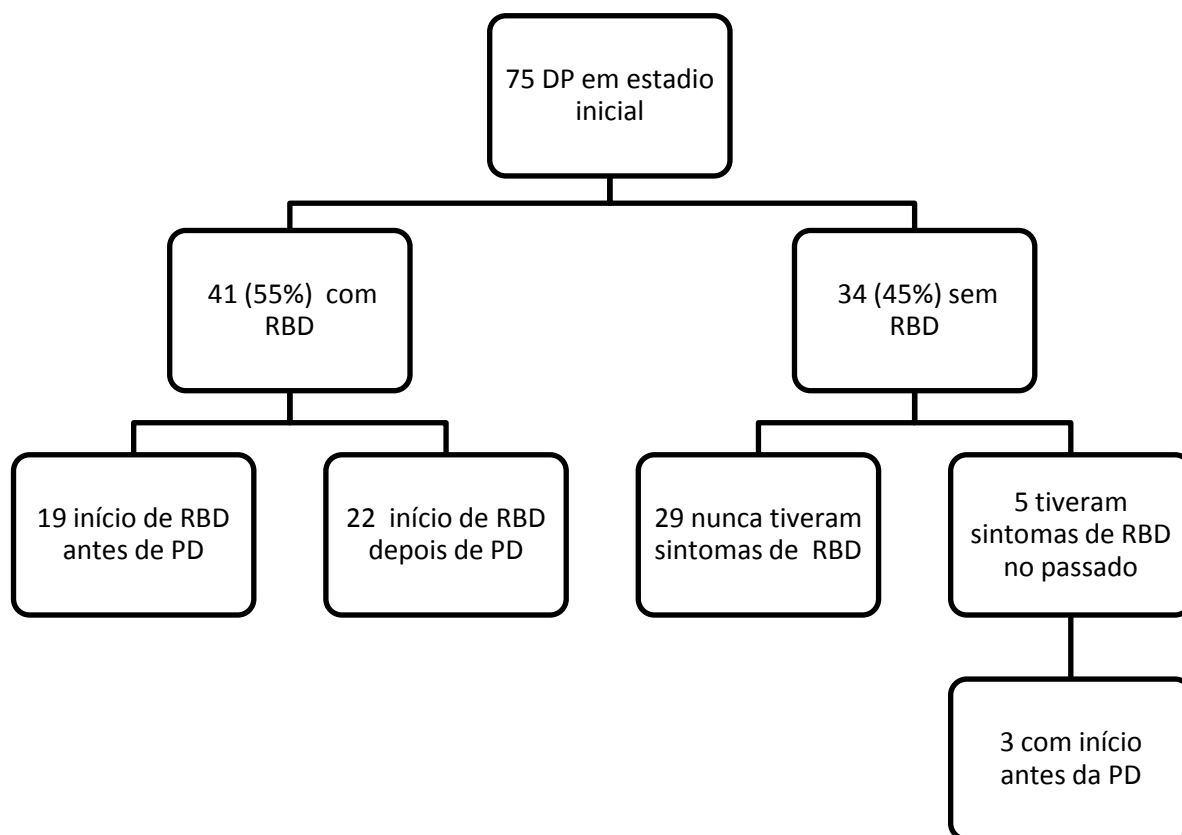
4. Análise dos dados

Os doentes com e sem RBD foram comparados em relação às seguintes variáveis: pontuações total e parciais na UPDRS, estadio HY, proporções de doentes com sub-tipo tremor/não-tremor, ou PIGD/não-PIGD. Foi realizada a mesma análise entre doentes com história de RBD (grupo constituído por doentes com critérios para RBD à altura da avaliação e por doentes sem critérios nessa ocasião mas que referiram sintomas de RBD no passado - designados por RBDH) e sem história de RBD (doentes sem sintomas, presentes ou passados, de RBD, designados por NRBDH). Os doentes do sexo masculino foram comparados com os doentes no sexo feminino em relação ao padrão de respostas nas diferentes questões do RBDSQ. Fizemos comparações entre médias, mediante teste de t para amostras não relacionadas ou Mann-Whitney, conforme indicado. A comparação entre proporções foi realizada mediante teste de Qui-quadrado ou teste de Fisher.

Resultados

Quarenta e um doentes (55%) apresentaram critérios para RBD. A pontuação média no RBDSQ foi de 8.05 ± 2.44 no grupo com RBD e 2.7 ± 1.00 no grupo sem RBD. No grupo com critérios para RBD, 19 doentes referiram início dos sintomas de RBD antes do início dos sintomas motores da DP. Cinco doentes sem RBD à altura do estudo referiram ter tido sintomas compatíveis com RBD no passado. Destes, 3 referiram que os sintomas ocorreram antes do início da doença. No total, 46 (61 %) doentes referiram ter experimentado sintomas compatíveis com RBD em algum momento, 21 antes do início dos sintomas da doença (Figura 1.)

Figura 1. Distribuição dos doentes segundo a presença de RBD.



Os doentes com RBD não diferiram significativamente dos doentes sem RBD em termos de idade, educação, duração de doença, idade de início de DP, estadio de HY e DED. Não houve relação significativa entre a presença de RBD e o sub-tipo motor. Não encontrámos diferenças significativas entre os dois grupos para qualquer das variáveis motoras. Os doentes com e sem RBD não diferiram significativamente em relação à proporção de doentes com disfunção cognitiva global ou frontal (Tabela 1).

Não houve diferenças em relação à distribuição de género entre os grupos, registando-se um número não significativamente superior de homens no grupo sem RBD (Tabela 1.).

Comparando as mulheres e os homens quanto às diferentes respostas no RBDSQ, encontrámos uma proporção maior de doentes do sexo masculino que referiram ter sonhos envolvendo agressão física (pergunta 5., 11 em 15 vs.

10 em 26, $p=0.031$). Deram também mais respostas afirmativas à pergunta 6.4, relacionada com derrubar objectos de cima da mesa de cabeceira (9 em 15 vs. 2 em 26, $p=0.0003$).

Não houve diferenças significativas em relação à idade, educação, duração de doença, idade de início, estadio HY, DED e função cognitiva entre os doentes RBDH e os doentes NRBDH. O subtipo motor não tremorígeno foi significativamente mais frequente no grupo RBDH (Tabela 1.).

Tabela 1. Comparação entre doentes com e sem RBD e entre doentes com e sem história de RBD

	RBD (n=41)	Sem RBD (n=34)	RBDH (n=46)	NRBDH (n=29)
Idade	72.3±7.04	72.8 ± 7.44	72.6 ± 6.67	72.5 ± 8.04
Educação (anos)	5.2±4.61	4.2 ± 3.55	5.2 ± 4.49	4.0 ± 3.54
Género (masc/fem)	15/26	17/17	18/ 28	14/15
Idade Início	69.6±7.27	70.0 ± 7.65	69.7±6.89	69.8± 8.28
Duração (anos)	2.8 ±1.36	2.8 ± 1.39	2.8 ± 1.31	2.7 ± 1.47
HY	1.8 ±0.61	1.9 ± 0.54	1.8 ± 0.60	1.8 ± 0.56
DED	408.3± 339.56	408.1± 533.1	446.7± 445.19	347.1± 418.19
Disfunção cognitiva global (MMSE)	4 (9)	4 (12)	5 (11)	3 (10)
Disfunção cognitiva frontal (FAB)	13 (31)	13 (38)	16 (35)	10 (34)
UPDRS tot	17.8±11.15	18.4±12.23	18.0±11.29	18.1±12.22
Sub-tipo Motor				
PIGD	13 (32)	12 (35)	16 (36)	9 (31)
Tremor	20 (48)	21 (62)	21 (46)	20 (69) ^{a)}

Os valores são média ± desvio padrão ou número de doentes (percentagem). a) $p=0.048$, para teste de Qui-quadrado.

Discussão

Encontrámos uma alta percentagem de doentes com RBD, o que confirma a estreita ligação entre estas duas patologias, mesmo nas fases iniciais da doença. Quase metade destes doentes referiu início dos sintomas antes do aparecimento das manifestações motoras da doença. Isto está de acordo com os estudos neuropatológicos que mostram envolvimento de estruturas relacionadas com o controlo das fases do sono precedendo a alteração da substância nigra (132), e também com relatos de caso em que os sintomas de RBD anteciparam em muitos anos o aparecimento de sintomas motores em doentes com síndromas parkinsónicas (133). A prevalência de RBD foi superior à encontrada em vários outros estudos, tanto nos que utilizaram somente critérios clínicos (134,135,129,136, 137, 138, 139), como nos que utilizaram polissonografia (140,141,127, 128, 142), com excepção do estudo de De Cock e colaboradores (143). Esta maior prevalência poderá estar relacionada com a especificidade da população estudada, constituída apenas por doentes em fase inicial de doença, sugerindo uma frequência mais alta desta parassónia, ou sintomas mais marcados, no início da disfunção motora. Em alguns doentes, os sintomas de RBD poderão ter desaparecido antes dos sintomas motores terem início, ou nos primeiros anos após o início da perturbação, como sugerido pelos cinco doentes sem RBD no momento de entrada no estudo que referiram ter experimentado sintomas compatíveis com esta parassónia no passado, os quais aparentemente terão tido resolução espontânea. Não encontrámos nenhuma associação entre RBD e género, embora estudos anteriores tenham sugerido uma maior prevalência destes sintomas no sexo masculino, quer em casos idiopáticos RBD (144), quer em casos relacionados com a DP (141,145,127,142,138,120,139). Estes achados não são porém universais, como atestam alguns outros estudos, cujos resultados concordam com os nossos neste aspecto (143,136,135,122). Foi levantada a hipótese de que os sintomas do RBD poderiam ser mais intensos em doentes do sexo masculino ou mais fáceis de detectar pelo doente ou pelo parceiro, tornando estes doentes mais propensos a procurar ajuda médica. De facto, ao comparar o perfil de sintomas entre os grupos de RBD masculino e

feminino, avaliado pelas diferentes questões do RBDSQ, verificamos que os doentes do sexo masculino relatam com maior frequência actos de agressão durante o sono, bem como o derrube de objectos. Estes sintomas podem representar um maior nível de perturbação para os doentes e/ou parceiras, ou serem mais facilmente notados, criando uma maior necessidade de orientação médica e levando mais doentes do sexo masculino a procurarem ajuda especializada. Esses achados estão também em conformidade com os níveis mais elevados de agressão encontrados por nós (146) e por outros autores (147) nos sonhos de doentes com DP do sexo masculino, os quais podem estar na origem do comportamento agressivo mais frequente.

Em contraste com algumas investigações (123, 124, 125, 137), não fomos capazes de encontrar diferenças significativas entre doentes com e sem RBD no que se refere aos testes de função cognitiva. Como seria de esperar em fases iniciais da doença, verificou-se apenas um número muito limitado de doentes com disfunção cognitiva global. Houve uma maior percentagem de doentes com défices significativos de tipo frontal, que também é consistente com estudos anteriores. Os testes rápidos de rastreio poderão ter uma sensibilidade demasiado baixa para diferenciar entre os grupos de doentes. De facto, outros estudos também não foram capazes de encontrar diferenças significativas nas pontuações do MMSE (148,136).

Não encontrámos qualquer relação entre a presença de RBD e o sub-tipo motor. Isto também vai contra as conclusões de alguns investigadores (128, 136, 129). Contudo, encontrámos uma proporção significativamente maior de doentes com o subtipo não tremorígeno no grupo RBDH. Isto parece indicar que é a ocorrência de sintomas de RBD, passados ou presentes, que está relacionada com o sub-tipo não tremorígeno e não a presença destes sintomas na altura da observação. Ou seja, embora os sintomas possam desaparecer com o tempo, a alteração fisiopatológica que lhes subjaz permanece, e assim a relação com os sintomas motores, que poderão ter origem na disfunção das mesmas estruturas cerebrais. O que não é surpreendente, dado que a natureza do RBD na DP é provavelmente neurodegenerativa e, portanto, irreversível. Sintomas de RBD, passados ou presentes, poderiam, portanto, representar um marcador precoce de um determinado padrão de progressão de perda neuronal, levando à disfunção

postural e da marcha, que permaneceria mesmo depois de terem cessado os sintomas do sono.

O presente estudo apresenta algumas limitações. A utilização de critérios clínicos para o diagnóstico de RBD poderá ser considerada uma desvantagem. A maioria dos estudos realizados com vídeo-polissonografia concluiu que as entrevistas clínicas baseadas em critérios mínimos da ICSD apresentam alta especificidade para o diagnóstico RBD em doentes com DP (143, 141, 138). Com uma excepção (143), os critérios clínicos da ICSD, apresentaram menor sensibilidade para o diagnóstico de RBD (140, 141), porque os estudos com polissonografia têm maior capacidade para detectar alterações subclínicas. Por outro lado, questionários como aquele que utilizámos pecam frequentemente por terem especificidade mais baixa, por classificarem como RBD outras parassónias ou até eventos comiciais. Devemos porém referir que a frequência de diagnósticos de RBD foi alta, mesmo quando comparada com os estudos que apenas utilizaram entrevista clínica como ferramenta de diagnóstico, reforçando a hipótese de que a diferença pode ser devida à especificidade da nossa população (fase inicial da DP) e não a variações metodológicas. Um viés de evocação pode ter afectado a avaliação retrospectiva dos sintomas de RBD. Não podemos excluir que alguns doentes NRBDH possam ter apresentado sintomas no passado, de que não se lembrassem, ou que alguns dos sintomas relatados pelos doentes RBDH possam estar relacionados com outra parassónia. No entanto, trata-se de doentes em que a duração de sintomas de DP é curta. Devemos também levar em conta o modo como foram postas as questões: foi-lhes pedido que se recordassem se os sintomas de RBD apareceram antes de início da doença (um ponto no tempo que é fácil de lembrar), ou se estes tinham estado presentes em qualquer momento no passado (para o grupo não-RBD), e não que estimassem a duração dos mesmos.

Em conclusão, os nossos dados sugerem que os sintomas de RBD são muito frequentes nos estadios iniciais da DP. A presença de sintomas de RBD parece variar com o tempo e pode ter desaparecido no momento em que começou a DP, ou nos primeiros anos após o início da perturbação motora. A ocorrência de sintomas de RBD pode estar relacionada com o fenótipo não tremorígeno, mesmo quando aqueles já não estão presentes á altura da

avaliação. Isto sugere que, mesmo que os sintomas de RBD possam variar no tempo, o elo fisiopatológico entre eles e este fenótipo, que é menos favorável do ponto de vista do prognóstico funcional, permanece. Não encontramos relação significativa entre a presença de RBD e a disfunção cognitiva, o que poderá decorrer quer da baixa sensibilidade dos testes cognitivos utilizados, quer da fase da doença em que os doentes foram observados, em que os défices cognitivos são ainda discretos.

2.4 Relação entre RBD e progressão da disfunção motora e cognitiva na Doença de Parkinson - um estudo longitudinal

Introdução

No estudo apresentado atrás, discutimos os resultados de uma análise transversal de uma coorte de doentes com DP em estadio inicial, na qual era aparente uma relação entre a ocorrência de sintomas de RBD e o fenótipo não tremorígeno. Como já referido, outros estudos, também de natureza transversal, sugeriram que a RBD pode estar associado a fenótipos específicos, caracterizados por predominância de dificuldades posturais e de instabilidade da marcha e uma maior susceptibilidade ao declínio cognitivo (122-126,128,136,149,150). No entanto, há necessidade de estudos longitudinais, em que o valor preditivo da RBD possa ser determinado com maior precisão.

O nosso objectivo neste segundo trabalho foi realizar uma avaliação longitudinal do grupo acima referido, a fim de determinar o valor preditivo da RBD na progressão cognitiva e motora da doença e bem assim de caracterizar a evolução da RBD ao longo do tempo.

Métodos

A coorte referida no estudo anterior, foi reavaliada ao final de 2 anos, usando os mesmos instrumentos. A avaliação motora e cognitiva foi idêntica, sendo que a classificação segundo a ausência ou presença de sintomas de RBD diferiu ligeiramente, por entretanto terem surgido melhoramentos da escala utilizada (RBDSQ) (131). O RBDSQ contém 13 questões, abrangendo vários aspectos do espectro de sintomas de RBD. No estudo original, foi proposta uma pontuação de pelo menos cinco respostas positivas como ponto

de corte para RBD. No entanto, optámos por utilizar a pontuação 6 como ponto de corte, por ter sido proposta por uma investigação mais recente, que validou esta escala para uso em populações com DP (151). Os doentes que preencheram os critérios mínimos da ICSD e pontuaram acima do ponto de corte no RBDSQ foram classificados como casos de RBD. Os doentes que não preenchiam os critérios foram classificados como não-RBD.

Análise estatística

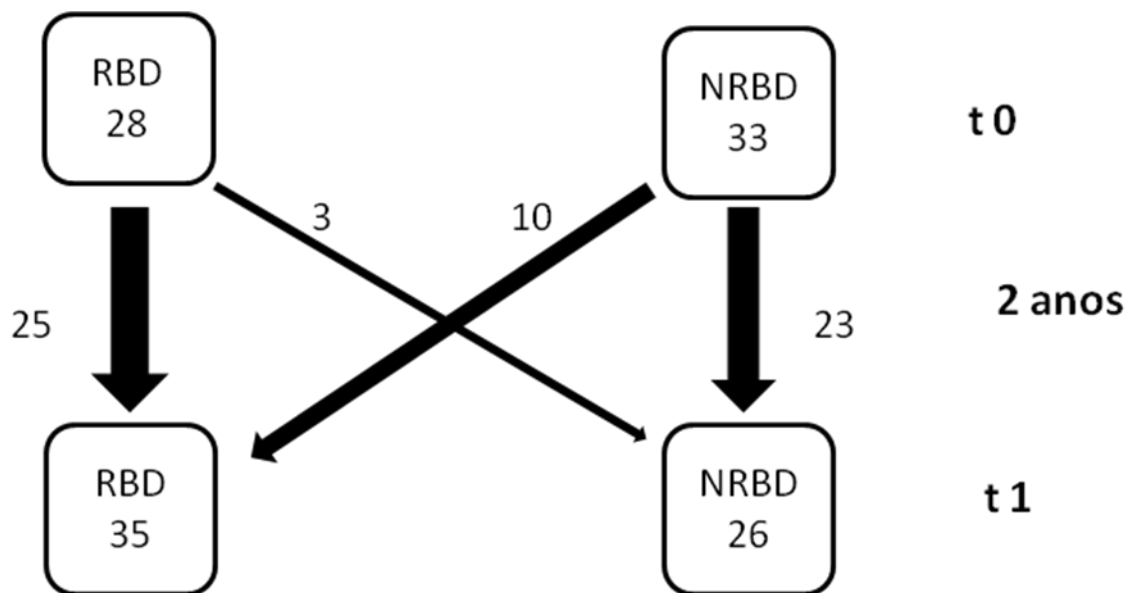
A incidência anual de RBD foi definida como o número de novos casos de RBD dividido pelo tempo decorrido (em anos), dividido pelo número total de doentes sem RBD na primeira avaliação. Foi utilizado o teste de McNemar para comparar a proporção de RBD e não-RBD entre a primeira e a segunda avaliação. A análise de risco relativo foi utilizada para testar a relação entre a presença de RBD na primeira avaliação e o risco de desenvolver demência e de agravamento no fenótipo motor na segunda avaliação. Estudos recentes têm mostrado que a variação temporal do fenótipo motor, quando ocorre, é geralmente na direcção tremor-PIGD e que esta progressão é preditiva de pior prognóstico (151). Para fins estatísticos, o estado de progressão motora foi definido como transição da forma tremorígena para o fenótipo intermédio ou PIGD, versus manutenção do subtipo tremor ou uma transição a partir do subtipo intermédio ou PIGD para tremor (os doentes que tinham subtipo PIGD na avaliação inicial e mantiveram esse estado na segunda avaliação foram excluídos desta análise). Testes de t para amostras independentes ou testes de Mann-Whitney (dependendo da distribuição das variáveis) foram usados para comparar variáveis contínuas na primeira e na segunda avaliação, entre doentes RBD e não-RBD. O teste de ANOVA de medidas repetidas foi utilizado para testar a relação entre a presença de RBD no início do estudo (factor inter-sujeitos) e a variação motora e cognitiva ao longo do tempo (variáveis intra-sujeitos). Usámos testes de t para amostras relacionadas para verificação *post-hoc* dos resultados significativos encontrados na análise precedente.

Resultados

O grupo de doentes estudado nesta avaliação, e o momento de avaliação, são os mesmos que no estudo anterior sobre as funções cognitivas na PD, pelo que a descrição geral da população é sobreponível, bem como as diferenças entre os doentes que estavam disponíveis para reavaliação e os que não estavam disponíveis. Acresce que não houve diferenças significativas entre estes dois grupos no que concerne à prevalência de RBD em t0 (28 em 61 vs. 4 em 14, $p=0.370$)

A prevalência de RBD aumentou de t0 para t1, embora a diferença não tenha alcançado significância estatística (de 28 (46%) para 35 (57%), $p = 0.950$). A incidência anual de RBD foi de 12.5%. A mudança de não-RBD para RBD foi mais frequente do que no sentido oposto, mas a maioria dos doentes manteve o diagnóstico inicial. (Figura 1)

Figura 1. Variação temporal no diagnóstico de RBD



Os valores significam número de doentes.

Quinze doentes apresentaram fenótipo PIGD em t0, e mantiveram este estado em t1, sendo excluídos da análise de agravamento do fenótipo motor. Dos outros 46 doentes, 16 apresentaram agravamento. Nove destes doentes tinham RBD em t0, uma relação não significativa ($p=0.352$). Apesar de 3 dos 4 doentes que desenvolveram demência em t1 terem RBD no início da avaliação, houve 25 doentes com RBD em t0 que não desenvolveram demência. O risco relativo para desenvolver demência nos doentes com RBD em t0 não foi significativo (RR de 3.53, $p=0.262$, IC 0.3892 a 32.12).

Os grupos RBD e não-RBD não diferiram significativamente nas variáveis motoras ou cognitivas, quer em t0 quer em t1. A análise de ANOVA revelou um efeito significativo do factor *presença de RBD em t0* no aumento da pontuação total do UPDRS e muito significativo no aumento da bradicinésia (Tabela 3). O teste de t para amostras relacionadas mostrou um aumento significativo da bradicinésia no grupo que tinha RBD em t0 ($p=0.032$), que não ocorreu no grupo sem RBD ($p=0.336$), confirmando que o efeito encontrado na análise de ANOVA se deveu a uma progressão maior da bradicinésia no grupo com RBD.

Tabela.1 Progressão motora e cognitiva segundo a presença de RBD em t0

	RBD		não-RBD		F	p
	t0	t1	t0	t1		
FAB	10.8 ± 2.7	10.4 ± 3.3	11.6 ± 3.2	12.2 ± 3.1	3.407	0.070
MMSE	26.8 ± 3.0	26.6 ± 2.9	27.6 ± 2.1	27.5 ± 2.6	1.720	0.195
HY	1.9 ± 0.6	2.4 ± 0.6	1.8 ± 0.6	2.1 ± 0.7	2.660	0.108
UPDRS total	20.9 ± 11.2	25.1 ± 11.3	16.7 ± 10.8	19.3 ± 11.3	4.554	0.037*
Tremor	4.0 ± 3.6	2.9 ± 3.8	4.1 ± 3.8	4.0 ± 3.9	0.588	0.446
Rigidez	3.1 ± 3.4	2.8 ± 1.9	1.6 ± 2.6	2.3 ± 2.1	3.568	0.064
Bradicinésia	8.9 ± 6.7	12.0 ± 5.9	6.2 ± 5.6	7.3 ± 6.5	7.752	0.007*
Disartria	0.8 ± 0.8	1.0 ± 1.0	0.5 ± 0.7	0.9 ± 0.9	1.083	0.302
Marcha	1.5 ± 1.2	2.0 ± 1.4	1.3 ± 1.2	1.85 ± 1.2	0.513	0.477
DED	370.5 ± 309.8	525.7 ± 230.5	406.5 ± 394.7	623.9 ± 412.2	0.666	0.418

Os valores são média ± desvio padrão. F e p representam os resultados do teste ANOVA de medidas repetidas usado para testar a relação entre a presença de RBD em t0 e a variação da função motora e cognitiva de t0 para t1 *. $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. FAB - Frontal Assessment Battery; MMSE: Mini-mental state examination; HY - Hoehn and Yahr stage; UPDRS total - pontuação total na Unified Parkinson Disease Rating Scale, parte III; DED – dose equivalente de dopa.

Discussão

Embora, no que se refere ao RBD, a maioria dos doentes mantivesse o diagnóstico de base, houve um aumento total de casos RBD ao longo do tempo, com uma incidência de novos caso de 12.5%. Como referido acima, Lavault e colaboradores (148) encontraram uma diminuição da prevalência de RBD após dois anos de seguimento, e uma incidência anual (9%) menor que no nosso estudo, embora na primeira avaliação a prevalência de RBD fosse superior. No estudo de Gjerstad et al. (150), que teve um tempo de seguimento maior (8 anos, três avaliações), houve uma flutuação muito maior nos sintomas de RBD, sendo que apenas 3 dos 89 doentes mantiveram o diagnóstico inicial em todas as avaliações, as percentagens totais de RBD variando de 14.7% na primeira avaliação, para 27.3% na segunda visita e 14.6% na última consulta. Divergências em relação aos estudos anteriores podem ser causadas por diferenças nas populações de doentes, já que a nossa coorte incluiu apenas doentes em estadio inicial. Um menor tempo de seguimento e metodologias diferentes (o estudo de Gjerstad tinha base populacional) podem também ter contribuído para estas diferenças. Além disso, cada um dos três estudos foi baseado num questionário de RBD diferente, o que pode ter resultado em diferentes taxas de diagnóstico. Analisados em conjunto, os resultados do nosso estudo e os de Lavault e de Gjerstad, sugerem que os sintomas RBD sofrem flutuações ao longo do tempo, as quais são, provavelmente, menos expressivas nos estadios iniciais da doença, a julgar pelos nossos resultados. Isso deve ser levado em conta na interpretação dos resultados de prevalência de RBD obtidos em estudos transversais.

Não encontrámos relação significativa entre a presença de sintomas de RBD no início do estudo e o aparecimento de demência. Estes resultados estão em contradição aparente com os de estudos transversais (127) e longitudinais (153). Os resultados deste último estudo, no qual a presença de RBD foi definida por polissonografia, sugeriram que esta parassónia representa um factor de risco para demência nos doentes com DP. Além das diferenças relacionadas com os métodos de diagnóstico, devemos também levar em conta a natureza da coorte avaliada. Enquanto que o RBD surge precocemente na

DP, por vezes antecedendo o aparecimento de sintomas motores, a demência é geralmente uma alteração de aparecimento tardio. No nosso estudo, apenas quatro doentes desenvolveram demência, como seria de esperar nesta fase da doença. Os sintomas de RBD tiveram uma prevalência muito maior e por isso havia um elevado número de doentes com RBD que não desenvolveram demência. É de notar, porém, que 3 dos 4 doentes com demência tinham sintomas RBD no início. Um estudo com um período mais longo de acompanhamento poderá ser útil para determinar quantos destes doentes com RBD acabarão por desenvolver demência.

A presença de RBD não influenciou a progressão da disfunção cognitiva, avaliada pela MMSE e pela FAB, em desacordo com os estudos transversais referidos no capítulo anterior (122-125). Os estudos longitudinais têm mostrado resultados contraditórios. No estudo de Sinforiani e colaboradores (154) foi encontrada uma relação entre RBD e o agravamento significativo do MMSE ao longo do tempo, embora apenas em doentes que concomitantemente tinham alucinações (não sendo claro se a progressão foi causado pela concomitância de ambos os diagnósticos ou pela presença de alucinações *de per se*). No estudo de Póstuma (153), os doentes com RBD também apresentaram uma acentuada queda na pontuação do MMSE, mas o período de acompanhamento foi maior (4 anos). Em contrapartida, no estudo a dois anos de Lavault (148), o RBD não influenciou o desempenho cognitivo de doentes com DP. A utilização de uma população em estadio inicial, um menor período de seguimento, bem como a utilização de medidas breves e potencialmente menos sensíveis na detecção de disfunção cognitiva, pode explicar as divergências entre o nosso estudo e aqueles que encontraram relação entre o RBD e deterioração cognitiva. Além disso, o abandono de doentes mais velhos e com maior disfunção frontal poderia ter causado uma subestimação dos resultados da avaliação cognitiva (é de notar, em relação a este último aspecto, que a relação entre o agravamento da função frontal e a presença de RBD esteve próxima de valores significativos).

Por outro lado, os nossos resultados sugerem que o RBD pode estar associado a um agravamento dos sintomas motores da DP, e em particular da bradicinésia. Encontrámos apenas um estudo longitudinal que avaliou a relação entre RBD e progressão de sintomas motores (148), o qual não encontrou

associações significativas. Este estudo utilizou uma categorização diferente da função motora: os sintomas foram agregados consoante a resposta ao tratamento dopaminérgico, e a bradicinésia não foi estudada separadamente. Vários estudos transversais têm sugerido que o RBD pode estar associado a uma maior intensidade de sintomas motores. Sixel Döring e colaboradores (149) relataram uma relação significativa entre a presença de RBD e estadiu motor mais avançado, bem como maior prevalência de quedas. No estudo de Lee e colaboradores (136), os doentes com RBD apresentaram pontuações relativamente menores no item tremor do que os doentes sem RBD. Kumru e colaboradores (150) também encontraram uma associação entre RBD e sintomas motores não relacionados com tremor, o mesmo acontecendo no estudo de Postuma (128). O nosso próprio estudo transversal, apresentado acima e realizado com este mesmo grupo, mostrou uma maior prevalência de fenótipo não-tremorígeno em doentes com sintomas presentes ou passados de RBD. Embora estes resultados sugiram uma relação entre o RBD e os sintomas axiais da doença, como a marcha e o equilíbrio, estudos recentes não comprovam agravamento da marcha / disfunção postural nos DP com RBD em comparação com DP sem RBD (155). Os resultados do presente estudo longitudinal também argumentam contra uma associação entre RBD e fenótipo PIGD. Por outro lado, até onde conseguimos apurar, o nosso estudo é o primeiro a encontrar uma relação longitudinal entre RBD e bradicinésia. Esta diferença é relevante ao nível fisiopatológico. Ao passo que a disfunção da marcha na DP, segundo estudos recentes, parece ser causada por défices colinérgicos (156), a bradicinésia mostra uma forte relação com a degeneração da substância nigra e défices dopaminérgicos (157). Assim, os nossos resultados sugerem que o RBD pode estar associado a uma progressão mais rápida da perda neuronal na substância nigra. A ligação entre o RBD e o metabolismo da dopamina está de acordo com os efeitos positivos do agonista dopaminérgico pramipexole nos sintomas de RBD (158) e também com estudo realizados com PET / SPECT, que mostraram uma associação entre redução da função dopaminérgica no estriado e a presença de RBD (159). Estes dados vêm assim reforçar as premissas discutidas na Introdução Geral a esta tese, suportando a associação entre um sintoma não motor e a bradicinésia, que é

de todos os sintomas motores aquele que parece estar mais fortemente relacionado com a disfunção do circuito motor fronto-estriatal.

O presente estudo tem algumas limitações, nomeadamente o uso de questionários para o diagnóstico de RBD e não de polissonografia, como discutido atrás. Outra desvantagem, é a utilização de testes cognitivos breves, a que poderá ter faltado sensibilidade para detectar alterações cognitivas mais subtis. Finalmente, como observado acima, a perda de doentes pode ter influenciado os resultados, principalmente em relação à função cognitiva. Como vantagens, devemos referir a natureza longitudinal do estudo, numa área em que este tipo de metodologia tem sido escassamente utilizado, e a categorização da função motora, que nos permitiu encontrar uma relação específica entre RBD e a bradicinésia.

Em conclusão, os nossos resultados sugerem que os sintomas de RBD podem variar ao longo do tempo, e que a presença de RBD pode ser um factor de risco para a deterioração da função motora e particularmente para um agravamento da bradicinésia. Como no estudo transversal, não encontrámos relação entre a presença de RBD e a disfunção cognitiva, o que poderá estar relacionado com as limitações metodológicas já referidas.

2.5 Perturbação Psiquiátrica na Doença de Parkinson: relação com função cognitiva e motora

Introdução

A julgar pela literatura disponível, as perturbações psiquiátricas são frequentes na DP e contribuem significativamente para a perda de qualidade de vida (159). No entanto, são detectáveis algumas falhas no conhecimento acerca deste sintoma não motor. Alguns dos estudos realizados em doente não dementes debruçaram-se apenas sobre um sintoma específico, negligenciando a plêiade de manifestações diferentes que podem ocorrer na doença (159-163). Por outro lado, certos sintomas, como a perturbação obsessivo-compulsiva, frequentes em outras doenças dos gânglios da base, têm sido apenas infrequentemente estudados (162). Os sintomas psicóticos têm sido pouco investigados nas fases iniciais da doença, por se considerar serem sintomas tardios da doença e relacionados com o aumento da medicação dopaminérgica. De uma forma geral, poucos estudos analisaram as fases iniciais da doença. O nosso objectivo neste trabalho foi rastrear uma população de doentes em fase inicial da doença, no que concerne a sintomas de ansiedade, depressão, psicose, sintomas obsessivo-compulsivos e somatização e estudar a relação entre estes sintomas e os sintomas cognitivos e motores da doença.

Métodos

Recrutámos 36 doentes em fase inicial de doença, usando a metodologia descrita no estudo anterior. A função motora foi avaliada com a UPDRS, como indicado acima, e a função cognitiva com o MMSE e a FAB.

1. Avaliação dos sintomas psiquiátricos:

Os doentes foram avaliados por psiquiatras treinados no uso da Brief Psychosis Rating Scale (BPRS) (163), que desconheciam os dados da avaliação cognitiva e motora. O BPRS permite a avaliação dos sintomas positivos, negativos e afectivos da psicose, tendo sido recomendado para o uso na DP (164). A escala é composta por 24 itens (1 a 14 são perguntas de auto-resposta e 15 a 24 dependem da avaliação do clínico). Cada item é cotado de 1 (ausência do sintoma) a 7 (muito grave). A pontuação zero é inserida se o item não tiver sido avaliado. Os doentes foram também avaliados com a escala Symptom Check List 90-R (SCL-90-R) (165). A SCL-90-R é um questionário de auto-resposta, em que a gravidade dos sintomas é avaliada segundo uma escala de Likert (de 0-sem queixas a 5-queixas muito frequentes). Contém 90 perguntas, dirigidas a várias dimensões psicopatológicas: ansiedade, depressão, sintomas obsessivo-compulsivos, sensibilidade interpessoal, psicotismo, ansiedade fóbica, ideação paranoide. Pontuações de 2 ou superiores são consideradas patológicas. O Índice de Severidade Global corresponde à média das pontuações nas várias dimensões psicopatológicas.

2. Análise dos dados:

SCL-90-R: calculámos a média e o desvio padrão para cada uma das dimensões. Calculámos também o número de doentes com pontuação patológica (>1) em cada uma das dimensões. Para avaliarmos a relação entre as várias dimensões psicopatológicas, fizemos uma análise de correlação entre as pontuações das diversas dimensões, seguida de análise de componentes principais. Os valores próprios (*eigenvalues*) superiores a 1 foram considerados como valores de saturação (*loading*) de um determinado factor. Fizemos depois uma análise de correlação bivariada (coeficiente de correlação de Pearson), entre as pontuações na SCL-90-R e as variáveis demográficas, cognitivas e motoras.

BPRS: calculámos a média e o desvio padrão para cada uma das dimensões, bem como o número de doentes com sintomas em cada um dos 24 itens (pontuação acima de 1). Efectuámos depois uma análise de componentes principais, com o duplo objectivo de analisarmos a relação entre os itens e de diminuirmos o número de variáveis. Os factores resultantes desta análise foram depois seleccionados segundo o respectivo *scree plot*. Tendo em conta o número elevado de itens, cada um dos doentes recebeu pontuação nestes factores, que foram usados na análise de correlação em vez das variáveis originais.

Comparámos as pontuações nos testes psiquiátricos entre doentes com fenótipo PIGD e não PIGD, por meio de testes t de Student para amostras independentes. As comparações entre variáveis categóricas foram realizadas mediante testes de Qui-quadrado.

Resultados

Na tabela 1. mostramos a caracterização clínica e demográfica da população observada (n=36).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas

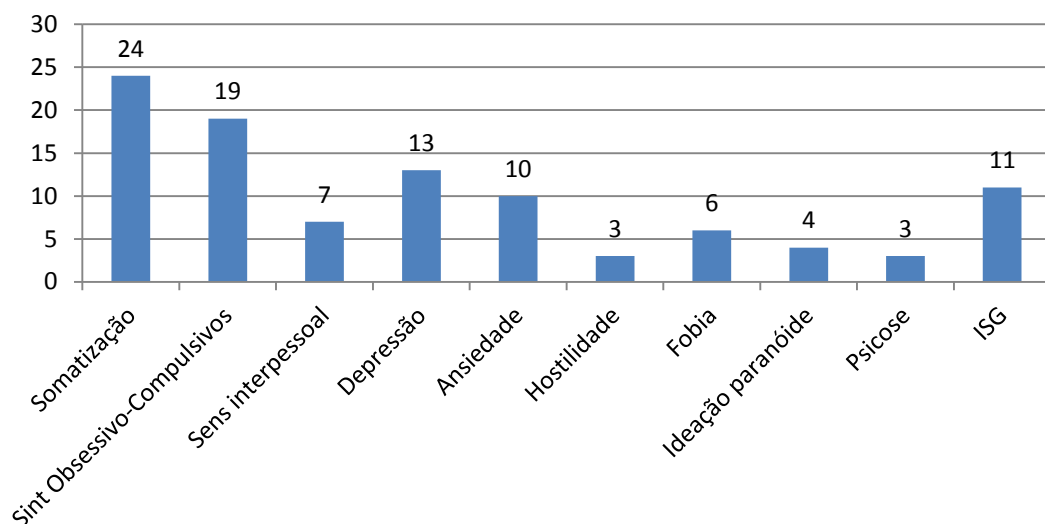
Sexo (masc/fem)	17/19
Idade (anos)	72.8 ± 7.01
Duração da doença (anos)	3.08 ± 1.34
Hoehn e Yahr	1.92 ± 0.60
Dose Equivalente de Dopa	474.0 ± 379.90
Tt. dopaminérgico (l-dopa/agonista dopa/l dopa+agonista /nenhum)	17/6/9/4
Sub-tipo motor (tremor/PIGD/intermédio)	16/18/2
FAB	11.3 ± 3.07
MMSE	27.8 ± 2.49

Os valores são média ± desvio padrão, excepto em relação a sexo, tt. dopaminérgico e sub-tipo motor (número de doentes)

Os resultados na SCL-90 foram os seguintes (média ± desvio padrão, por ordem decrescente): somatização: 1.32 ± 0.53; sintomas obsessivo–

compulsivos: 1.12 ± 0.65 ; depressão: 0.904 ± 0.59 ; ansiedade: 0.76 ± 0.50 ; fobia: 0.74 ± 0.58 ; sensibilidade interpessoal: 0.69 ± 0.55 ; ideação paranoide: 0.52 ± 0.46 ; hostilidade: 0.41 ± 0.45 ; psicotismo: 0.41 ± 0.46). Índice de severidade global: 0.83 ± 0.41 . A figura 1. mostra o número de doentes com pontuação patológica em cada um dos itens. Pontuações patológicas foram mais frequentes em relação a somatização (66.7% dos doentes), seguido pelos sintomas obsessivo-compulsivos (52.8%), e pela depressão e ansiedade (36.1 e 27 %, respectivamente).

Figura 1. Prevalência de pontuações patológicas na SCL-90-R



As barras representam número de doentes com pontuações patológicas (de um total de 36)

Vinte e cinco doentes apresentaram pontuações patológicas em pelo menos uma das dimensões do SCL-90-R, 20 em mais do que uma dimensão. O número médio de dimensões com pontuação patológica por doente foi 2.7 ± 2.73 (intervalo 0–7).

As correlações dos diversos itens entre si foram muito significativas. (Tabela 2.).

Tabela 2. Correlação entre itens da SCL-90-R

	Som	Obs-Co	Inter Se	Depre	Ansie	Hostil	Fobia
Obs-Co	0.529**						
Inter Sensi	0.564*****	0.740 *****					
Depressão	0.592*****	0.829*****	0.794*****				
Ansiedade	0.596*****	0.782*****	0.787*****	0.854 *****			
Hostilidade	0.362 *	0.465 ***	0.555 ****	0.415 *	0.522 ***		
Fobia	0.341 *	0.418 *	0.503 ***	0.346 *	0.328	-0.107*	
Ideação Paranoide	0.469 ***	0.593 *****	0.623*****	0.582*****	0.662*****	0.442 **	0.344 *
Psicose	0.336*	0.328	0.436**	0.441**	0.439**	0.529***	0.039

Os valores representam coeficientes de correlação.
 ***** $p < 0.00005$; **** $p < 0.0005$; *** $p < 0.005$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$

Da análise de componentes principais resultaram dois factores rodados, que representavam 74% da variação total. O factor 1 apresentava correlação significativa com todas as variáveis excepto psicotismo e hostilidade, que estavam correlacionadas com o factor 2 ($r=0.721$ e $r = 0.836$, respectivamente).

Não encontrámos correlação significativa entre a pontuação nos diversos itens do SCL-90-R e a idade, duração da doença e idade de início. A DED encontrava-se negativamente correlacionada com a ansiedade, mas não com os restantes itens. Encontrámos correlação significativa entre a depressão e o Índice de Severidade Global e a pontuação no MMSE. A correlação entre o MMSE e as restantes variáveis foi negativa, mas não atingiu a significância estatística. Não encontrámos correlações significativas entre a FAB e as restantes variáveis (Tabela 3.), nem diferenças significativas entre os dois fenótipos motores no que respeita às variáveis psiquiátricas.

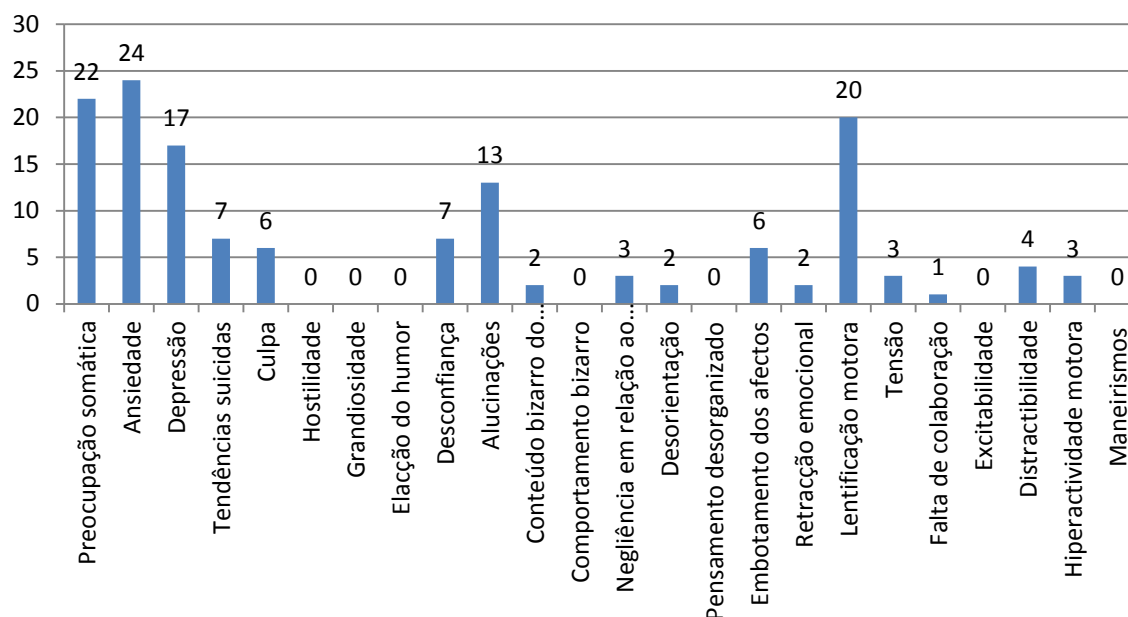
Tabela 3. Correlação entre os itens da SCL-90-R e as variáveis motoras, cognitivas e demográficas

	Idade	Idade Início	Duração	DED	MMSE	FAB	HY	UPDRS total
Soma	0.127	0.115	0.068	0.057	-0.320	0.098	0.105	0.052
Obs-Co	-0.084	-0.069	-0.082	-0.146	-0.107	0.118	-0.210	-0.151
Sensib Inter	-0.109	-0.095	-0.079	-0.315	-0.299	-0.087	-0.252	-0.143
Depres	-0.193	-0.171	-0.124	-0.261	-0.336 *	-0.088	-0.146	-0.005
Ansie	-0.300	-,281	-0.121	-0.336*	-0.239	0.067	-0.276	-0.085
Hostilid	-0.247	-0.227	-0.120	-0.321	-0.094	0.153	-0.154	0.097
Fobia	0.082	0.058	0.133	0.176	-0.316	-0.253	-0.144	-0.216
Id Para	-0.276	-0.270	-0.050	-0.250	-0.037	-0.071	-0.282	-0.232
Psic	-0.252	-0.243	-0.066	-0.139	-0.244	0.088	-0.063	0.316
GSI	-0.139	-0.133	-0.038	-0.213	-0.335 *	0.005	-0.170	-0.042

Os valores representam coeficientes de correlação. *p<0.05

A pontuação total média no BPRS foi 30.58 ± 4.02 . Registaram-se pontuações médias mais altas nos itens preocupação somática: 2.17 ± 1.21 ; depressão: 1.86 ± 1.10 ; ansiedade: 2.19 ± 1.14 ; alucinações: 1.75 ± 1.13 e lentificação motora: 1.89 ± 0.95 . As médias foram menores em relação a intenções suicidas: 1.28 ± 0.66 ; culpa: 1.22 ± 0.54 ; hostilidade: 1.03 ± 0.17 ; grandiosidade: 1.08 ± 0.28 ; elação do humor: 1.25 ± 0.55 ; conteúdo bizarro do pensamento: 1.08 ± 0.37 ; negligência em relação ao próprio: 1.08 ± 0.28 ; desorientação: 1.08 ± 0.37 ; embotamento dos afectos: 1.25 ± 0.65 ; retracção emocional: 1.06 ± 0.23 ; tensão: 1.08 ± 0.28 ; falta de colaboração: 1.03 ± 0.17 , distractibilidade: 1.11 ± 0.32 ; hiperactividade motora: 1.08 ± 0.28 . Não foram detectados sintomas relacionados com comportamento bizarro, pensamento desorganizado, excitabilidade, maneirismos e posturas anormais (pontuação 1). A figura 2. mostra o número de doentes com pontuação positiva (>1) em cada um dos itens da BPRS.

Figure 2. Prevalência de valores > 1 na BPRS



As barras representam número de doentes com pontuações patológicas (de um total de 36)

Treze doentes apresentaram pontuações positivas no item alucinações, quatro deles com gravidade moderada (pontuação 4). Estes doentes estavam todos sob medicação dopaminérgica, enquanto nenhum dos doentes que não estavam sob dopaminérgicos apresentou alucinações (13 em 32 vs. 0 em 4, $p = 0.274$). Nove doentes com alucinações estavam medicados unicamente com l-dopa, 5 unicamente com agonistas dopaminérgicos e 6 com ambos os tipos de medicação.

Os itens comportamento bizarro, pensamento desorganizado, excitabilidade e posturas anormais foram excluídos da análise factorial. Esta análise resultou em 8 factores. Após observação do *scree plot*, foram escolhidos os primeiros 5, que no total representavam 58 % da variância da amostra. O Factor 1 encontrava-se correlacionado com ansiedade ($r=0.657$), culpa ($r=0.831$), hostilidade ($r=0.793$) e tensão ($r=0.814$). O Factor 2 estava associado a depressão ($r=0.815$), intenções suicidas ($r=0.727$), hiperactividade motora ($r=0.514$), preocupação somática ($r=0.558$) e o Factor 3 a embotamento

dos afectos ($r=0.869$), lentificação motora ($r=0.700$) e falta de colaboração ($r=0.868$). Um quarto factor (Factor 4) encontrava-se relacionado com alucinações ($r=0.657$) e negligência do próprio ($r=0.868$). O Factor 5 encontrava-se relacionado com desconfiança ($r=0.794$), conteúdo bizarro do pensamento ($r=0.619$) e retracção emocional ($r=0.772$). Cada um dos doentes recebeu pontuação em cada um dos 5 factores. A tabela 4. mostra os resultados da análise de correlação entre os factores do BPRS e as variáveis cognitivas, motoras e demográficas.

Tabela 4. Correlação entre os factores do BPRS e as variáveis cognitivas, motoras e demográficas

	Idade	Idade Início	Duração	DED	MMSE	FAB	HY	UPDRS total
Fac. 1	-0.289	-0.237	-0.289	-0.065	0.186	0.274	0.048	0.028
Fac. 2	-0.141	-0.131	-0.060	-0.083	-0.525**	-0.352	0.074	0.039
Fac. 3	-0.229	-0.248	0.082	0.131	0.155	0.065	-0.114	0.015
Fac. 4	0.073	0.080	-0.030	0.112	-0.035	0.082	0.246	0.154
Fac. 5	-0.077	-0.070	-0.039	-0.016	-0.036	-0.228	-0.029	0.236
Total I	-0.344*	-0.319	-0.153	0.027	-0.253	-0.049	0.032	0.132

Os valores representam coeficientes de correlação. * $p<0.05$, ** $p\leq 0.01$. Fac. significa Factor

Encontrámos correlações significativas apenas entre a pontuação total e a idade e entre o Factor 2 e o MMSE. Para discriminar entre os efeitos da L-Dopa e os efeitos dos agonistas dopaminérgicos, realizámos uma segunda análise, utilizando a dose de L-Dopa e a dose de dopaminérgicos como variáveis separadas. Não encontrámos qualquer correlação significativa com as restantes variáveis.

Discussão

A avaliação realizada com a SCL-90-R mostrou uma frequência elevada de sintomas psiquiátricos com gravidade patológica, incidindo sobretudo nos itens depressão, ansiedade, somatização e sintomas obsessivo-compulsivos. Aarsland e colaboradores, que também avaliaram doentes em fase inicial, detectaram igualmente níveis elevados de ansiedade e depressão, sendo este último o sintoma mais proeminente (161). As alterações do sono e apatia, sintomas não avaliados no presente estudo, eram também frequentes. Por outro lado, estes autores não avaliaram a presença de somatização ou sintomas obsessivo-compulsivos. Siri e colaboradores usaram a SCL-90-R para avaliar uma população de doentes com DP em que a duração de doença era maior do que na nossa amostra (166). Somatização, ansiedade, sintomas obsessivo-compulsivos e depressão foram também os achados mais frequentes, embora com uma prevalência menor do que no nosso estudo. Usando o inventário neuropsiquiátrico, Aarsland e colaboradores (160) encontraram uma prevalência total de sintomas psiquiátricos (de qualquer tipo) de 61 %, com a ansiedade, a depressão e as alucinações no topo da lista. O grupo de Kulievsky (169) obteve resultados semelhantes, num estudo feito em doentes com DP sem demência. MacKinlay e colaboradores (168) relataram que 77% dos doentes apresentavam pelo menos um sintoma psiquiátrico, sendo os mais frequentes a depressão, a ansiedade, a apatia e a fadiga.

São poucos os estudos feitos em doentes com DP que tenham avaliado os sintomas de somatização. Num estudo de coorte, realizado por Onofrij e colaboradores (168), foi encontrada uma percentagem de somatização menor do que no nosso estudo, embora os critérios de diagnóstico tenham sido mais estritos. Por outro lado, num estudo realizado com a SCL-90-R (166), mas que não se restringiu às fases iniciais da doença, foi encontrado um nível mais elevado de somatização (56 %), embora ainda abaixo dos nossos números.

A prevalência alta de sintomas obsessivo-compulsivos encontrada na nossa amostra merecerá talvez um comentário mais detalhado, por se relacionar directamente com as teorias de funcionamento dos circuitos fronto-estriatais, e por nos permitir fazer a ponte com achados de um trabalho anterior

por nós realizado em doentes com distonia. Os sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) caracterizam-se pela recorrência ou persistência de ideias, pensamentos, impulsos ou representações mentais, de carácter irresistível e sentidos pelo doentes como inapropriados (as obsessões) e associados a comportamentos repetitivos, de carácter ritualista, podendo consistir em actos físicos ou unicamente mentais (as compulsões). Os SOC têm sido repetidamente relacionados com disfunção dos gânglios da base, tendo sido descrita prevalência aumentada na Coreia de Sydenham, no Síndrome de Gilles de la Tourette e em doentes com lesões focais dos gânglios da base, de origem vascular, tóxica ou inflamatória. Estudos com imagiologia funcional demonstraram alterações no padrão de activação predominantemente no caudado e no córtex órbito-frontal. Por outro lado, estudos neuropsicológicos realizados em doentes com Perturbação Obsessivo-Compulsiva têm mostrado com frequência a presença de defeito cognitivo, de tipo executivo. O conhecimento adquirido nestas investigações, permitiu delinear um esquema fisiopatológico, segundo o qual os SOC teriam origem numa disfunção do circuito órbito-frontal, com hiperactividade da via directa levando a activação persistente de programas cognitivos anómalos, que a via indirecta, hipoactiva, não seria capaz de inibir, permitindo a sua persistência e levando aos comportamentos compulsivos típicos da doença (para revisão do tema ver ref. 170). Este mecanismo é análogo àquele que descrevemos anteriormente para as Distonias. Isto levou a que este tipo de sintomatologia fosse procurado em doentes com Distonia, com resultados díspares (171-175). Em estudos realizados pelo nosso grupo, foi demonstrada uma prevalência aumentada de SOC e de POC em doentes com Distonias Focais Primárias, quando comparadas com controlos saudáveis (176, 177). Esta prevalência era também superior à de doentes com limitação funcional semelhante, mas provocada por patologia não relacionada com o Sistema Nervoso Central (ex.: síndrome do túnel cárpico, patologia osteo-degenerativa da coluna, espasmo hemifacial), sugerindo uma causa primária, relacionada com disfunção dos gânglios da base, e não somente uma reacção psicológica à incapacidade provocada pela doença (177). No que respeita à DP, os resultados dos vários estudos têm sido discordantes. Maia (178) e Harbisetar (179) não encontraram aumento na frequência destes sintomas, ao passo que Alegret encontrou prevalência

aumentada apenas nas fases avançadas da doença (162). Como referido acima, Siri (166) também encontrou uma prevalência aumentada na sua amostra. Os nossos resultados, como os deste autor, sugerem que existe uma prevalência significativa de SOC's na DP e, ao contrário do que foi relatado por Alegret, que esta pode ser detectada logo nas fases iniciais da doença. À luz dos modelos referidos anteriormente, a presença de SOC indicaria disfunção do circuito órbito-frontal, embora aqui fosse necessário adaptar a teoria a um estado de hipoactivação próprio da DP e não de hiperactivação cortical, como se pensa ocorrer nas Distonias Primárias.

As pontuações nos diferentes itens da SCL-90-R encontravam-se fortemente relacionados, sendo que apenas os itens psicotismo e fobia apresentavam relações mais fracas com as outras variáveis. Outros estudos têm demonstrado uma relação significativa entre depressão e ansiedade na DP (160, 161, 168, 180). Na verdade, esta relação parece ser mais forte nos doentes com DP que em indivíduos idosos sem doença (181), sugerindo que ambos os sintomas possam ser provocados pelo mesmo mecanismo fisiopatológico, com origem no processo degenerativo próprio da doença, que afecta estruturas responsáveis por vários sistemas de neurotransmissores implicados no comportamento, incluindo a noradrenalina, a serotonina ou a dopamina. A forte relação entre fobia, SOC e ansiedade não é inesperada, visto que estas são categorias nosológicas semelhantes e cuja concomitância não é rara, mesmo em doentes sem patologia neurodegenerativa.

Não encontrámos relação significativa entre a função motora e a severidade dos sintomas. Estes dados sugerem que os sintomas psiquiátricos não são reactivos à incapacidade provocada pelas limitações motoras, mas fazem parte integrante da neurobiologia da doença, estando relacionados com alterações degenerativas em estruturas que não pertencem ao eixo nigro-estriado. Por outro lado, encontrámos relação significativa entre a DED e a ansiedade, com níveis mais baixos de ansiedade a corresponderem a dose dopaminérgica mais alta. Isto sugere que o tratamento dopaminérgico, usado essencialmente no tratamento dos sintomas motores, pode ter um efeito benéfico na ansiedade, o que estaria de acordo com alguns estudos que mostraram associação entre um estado de privação de dopamina e níveis elevados de ansiedade (182). Esta interpretação deve ser considerada com

cautela, visto ser difícil estabelecer nexos de causalidade em estudos de natureza transversal.

Encontrámos uma correlação significativa entre as pontuações nos itens de depressão da SCL-90-R e da BPRS e a pontuação no MMSE. A depressão é um achado frequente em doentes com DP, principalmente nos que desenvolvem demência (180, 183). A etiologia da depressão na DP não se encontra totalmente estabelecida. Embora não se possa excluir a contribuição de factores psicossociais, associado às limitações funcionais que a doença impõe (184), estudos comparativos com outras doenças igualmente incapacitantes, mas em que não está envolvido o SNC (185), mostram uma prevalência aumentada na DP, sugerindo uma causa neurodegenerativa. Alguns trabalhos mostraram uma relação específica entre a depressão e defeitos cognitivos de tipo executivo, podendo sugerir uma disfunção comum do circuito dorso-lateral, eventualmente associada a um défice de estimulação dopaminérgica (186), ou, em alternativa, um efeito perturbador da depressão na execução das provas cognitivas. Alguns grupos encontraram relação entre depressão e lesão do circuito orbito-frontal (187), incluindo atrofia selectiva desta área do córtex pré-frontal (188). Outros, porém, defendem que os sintomas depressivos têm origem na disfunção das vias serotoninérgicas, noradrenérgicas, da via dopaminérgica mesolímbica ou mesmo das vias colinérgicas (189). Os resultados do presente trabalho não apoiam uma associação entre depressão e defeito cognitivo do lobo frontal, sugerindo relação com a função cognitiva global, e portanto com a expansão do processo degenerativo a regiões fora do eixo estriato-nígrico.

A avaliação feita com o BPRS revelou também níveis elevados de depressão, ansiedade e preocupação somática. As pontuações nos outros itens desta escala foram nulas ou muito baixas, excepto no que se refere às alucinações e a lentificação motora. A análise factorial mostra associação entre sintomas da mesma categoria nosológica. Os sintomas relacionados com a depressão, ansiedade e preocupação somática encontravam-se agregados em dois factores diferentes (Factor 1 e Factor 2), enquanto que as manifestações do espectro da psicose surgiram separadas em três factores, com as alucinações (Factor 4) separadas dos outros sintomas positivos (Factor 5) e dos sintomas ditos negativos (Factor 3). A depressão também apresentou uma

correlação negativa significativa com o MMSE e não foram encontradas correlações significativas com a função motora ou a DED.

Ao contrário do que acontece com a lentificação motora, que provavelmente será um reflexo da bradicinésia própria da doença, a prevalência aumentada de alucinações, que estavam presentes em cerca de um terço dos doentes, poderá ser considerada inesperada. As alucinações têm sido classicamente consideradas como um efeito secundário da medicação dopaminérgica, embora a maior parte dos estudos mais recentes não tenham conseguido demonstrar uma relação significativa entre a dose de dopaminérgicos e a presença de alucinações (159, 101, 190). A presença de alucinações na DP, na ausência de medicação dopaminérgica, é uma raridade, pelo que se pode concluir que neste caso se trata de um efeito determinante, mas não dependente da dose. De facto, nenhum dos nossos doentes que não estava sob medicação apresentou alucinações, embora este número fosse demasiado pequeno para que se pudesse ter atingido diferenças significativas. Vários estudos têm sugerido que as alucinações poderiam estar relacionadas com maior duração de doença (101) e fase motora mais avançada (159, 101). A alta prevalência de alucinações encontrada neste estudo parece entrar em conflito com aqueles resultados. Diferenças demográficas poderiam em parte explicar essas discrepâncias, visto que a média de idades da nossa população é superior à de grande parte dos estudos e a idade tem sido considerada como um factor de risco significativo para psicose em vários estudos (101,190), independente da duração da doença. Encontrámos uma relação significativa entre a pontuação total na BPRS e a idade, o que também corrobora esta noção.

Vários autores encontraram uma correlação significativa entre alucinações e a disfunção cognitiva por um lado, e a depressão por outro (159, 101), o que não foi o caso no nosso estudo. Em contrapartida, alguns estudos têm sugerido que nos primeiros estadios da doença as alucinações representam um fenómeno diferente do que se verifica nos estadios mais avançados. Graham e colaboradores (191) encontraram um pico de prevalência de alucinações nos primeiros 5 anos de doença. Nestes doentes, como nos do nosso estudo, as alucinações não se encontravam relacionadas com o estado motor, disfunção cognitiva ou depressão. No estudo

de Fénelon e colaboradores (101), as alucinações encontravam-se relacionadas com a disfunção cognitiva apenas em estadios avançados da doença. Num outro capítulo desta tese mostrámos que as alucinações podem constituir um factor de risco para demência em estudos de natureza longitudinal. Não é de excluir por isso que a relação entre alucinações e défice cognitivo, pouco evidente no início, se vá estabelecendo à medida que a doença avança e a probabilidade de desenvolver demência aumenta.

Este estudo tem algumas limitações, sendo uma delas o tamanho reduzido da amostra. O estudo poderia ter sido melhorado por meio de um conjunto mais amplo de testes cognitivos. Sintomas psiquiátricos mais específicos, como as perturbações do impulso e a apatia, não foram avaliados. Deve ser feito também um comentário em relação à idade dos doentes. Estes eram, de facto, mais velhos do que na maioria dos estudos realizados na fase inicial da doença, sendo que a nossa amostra poderá ser classificada como de início tardio. Esta diferença poderá ter influenciado os nossos resultados, já que a ansiedade, por exemplo, tem sido relacionada com idade de início da doença mais precoce (192, 193). A psicose, como referido, tem sido encontrada principalmente em doentes mais velhos (194). Finalmente, importa dizer que a existência de um grupo de controlo teria sido importante para valorizar a importância dos achados.

Em conclusão, encontrámos uma alta prevalência de sintomas psiquiátricos na DP, corroborando a importância de estes sintomas não motores no conjunto da doença. A depressão, a ansiedade, a somatização e os SOC foram as patologias mais frequentemente encontradas, o que está de acordo com estudos anteriores, realizados em fases avançadas da doença. A nossa investigação permite acrescentar à literatura actual que estes sintomas são também frequentes nas fases iniciais da doença, em doentes não dementes. A disfunção dos eixos adrenérgico e serotoninérgico, devido à degeneração precoce de núcleos do tronco cerebral núcleo, como descrito por Braak (43), poderá estar na origem do aparecimento de sintomas psiquiátricos nas fases iniciais da doença, independentemente do atingimento da substância nigra, responsável pelos sintomas motores. A depressão encontrava-se correlacionada com a pontuação no MMSE, o que sugere que aquela poderá ser um marcador precoce de disfunção cerebral global na DP. Por outro lado, a

alta frequência de SOC parece apontar para atingimento dos circuitos fronto-estriatais. As alucinações também foram um fenómeno frequente, mas não associado à disfunção cognitiva, depressão ou dose dopaminérgica, como relatado em doentes em estadio avançado, o que sugere um fundo fisiopatológico diferente.

2.6. Perturbações do Controlo do Impulso na Doença de Parkinson: correlação com a disfunção cognitiva e motora

Introdução

Como discutido atrás, os sintomas psiquiátricos são frequentes na DP. O espectro dos distúrbios comportamentais na DP foi recentemente ampliado para incluir um grupo de condições conhecidas como Perturbações do Controlo do Impulso (PCI). Estes distúrbios são caracterizados por uma incapacidade de resistir a um impulso inapropriado, geralmente de natureza hedonista, resultando em comportamentos repetitivos, com consequências nocivas para o doente. Na DP, estes comportamentos podem assumir formas sindrómicas diferentes, que incluem o jogo patológico; o *punding* (investimento excessivo em passatempos improdutivos, incluindo o uso do computador sem finalidade específica, a jardinagem, limpeza e desmontagem repetida de electrodomésticos, coleccionismo patológico, armazenamento de objectos inúteis ou mesmo nocivos); desregulação homeostática hedonista (*hedonistic homeostatic dysregulation* - uso compulsivo e excessivo de medicação dopaminérgica para efeitos de recompensa, independentemente das necessidades motoras e frequentemente à custa de efeitos secundários significativos); hipersexualidade; compras compulsivas e compulsão alimentar. Num estudo realizado numa população alargada, foi encontrada uma prevalência de PCI global de 13.6%, sendo que 5.0 % sofriam de jogo patológico, 3.5% de hipersexualidade, 5.7% de compras compulsivas, e 4.3% de compulsão alimentar (195). As PCI podem ter grande impacto sobre a qualidade de vida, tanto dos doentes (196), como dos cuidadores (197).

A causa das PCI na DP permanece por esclarecer. Algumas características clínicas estão sobre-representadas nos doentes com PCI, como sejam maior duração de doença, sexo masculino, idade mais jovem (195, 198-200), co-morbilidades psiquiátricas (principalmente depressão), alcoolismo e história familiar de PCI ou de qualquer tipo de dependência (195, 199). O tratamento dopaminérgico, em particular com os agonistas da dopamina, é provavelmente um factor chave, tal como sugerido pela associação entre o uso de agonistas dopaminérgicos e as PCI (195, 201-203), o aparecimento de PCI

em doentes com DP no momento da introdução da terapêutica com agonistas dopaminérgicos (204) e a melhoria dos sintomas após redução da mesma (205). Além disso, as PCI também têm sido descritas em doentes que recebem fármacos dopaminérgicos para outras doenças, como a síndrome das pernas inquietas (206) e o prolactinoma (207).

No entanto, a maioria dos doentes que fazem doses altas de dopaminérgicos não desenvolvem PCI (197, 198), e estas perturbações têm sido descritas em doentes DP que nunca fizeram estes fármacos (208), o que sugere que outros factores devem estar em jogo.

Como já referido, os circuitos fronto-estriatais são essenciais para as funções executivas, permitindo a selecção do comportamento adequado e a inibição concomitante de programas motores e comportamentais indesejados. Como mostrado em secções anteriores desta dissertação, a disfunção executiva frontal, presumivelmente causada por perturbação de ansas fronto-estriatais, é a marca principal da disfunção cognitiva na DP. Tendo em conta que a inibição do impulso é uma das funções executivas do lobo frontal, podemos supor que a disfunção cognitiva do lobo frontal poderá contribuir para a presença de PCI na DP. No entanto, os estudos que se têm debruçado sobre este assunto produziram resultados discordantes. Vitale e colaboradores (209) encontraram défices significativos de memória verbal e de função executiva em doentes com DP e PCI, quando comparados com um grupo de DP sem PCI, em doentes emparelhados para a idade e educação. Outro estudo encontrou diferenças mais específicas, relacionadas apenas com défices de tipo executivo (210). Djamshidian e colaboradores (211) e Voon (212) e colaboradores encontraram défices específicos em provas de memória de trabalho no grupo de DP com PCI e Biundo e colaboradores uma maior percentagem de doentes com mau desempenho numa prova de flexibilidade mental (Trail-Making Test) (213). Em contraste, Rossi et al. não encontraram diferenças significativas entre doentes com e sem PCI (214) em nenhuma das provas cognitivas usadas e Siri et al. (215) relataram melhor desempenho em tarefas de tipo frontal e não frontal em doentes com DP que sofriam de jogo patológico, quando comparados com doentes sem PCI. Estes autores levantaram a hipótese de que a integridade das funções executivas poderia provocar um viés de selecção favorável às PCI, ao facilitar o desenvolvimento

de estratégias para manter o comportamento compulsivo, como seja fugir ao controlo dos membros da família e outros cuidadores. Ainda outro estudo encontrou uma relação inversa entre testes de memória (mas não testes de função frontal) e o desempenho no Iowa Gambling Task (216), uma prova que avalia os mecanismos de tomada de decisão, em doentes com DP com PCI.

Outro factor pouco estudado no que respeita às PCI é o perfil motor associado aos sintomas. Como referido acima, e aliás como sugerido pelos resultados dos trabalhos já descritos, no que respeita ao RBD e aos factores de risco para declínio cognitivo, o fenótipo motor associado aos sintomas não tremorígenos tem uma relação muito mais forte com os sintomas não motores da doença do que o fenótipo tremorígeno, e em geral é preditor de pior prognóstico. Em relação às PCI, os dados disponíveis não são suficientes para definir esta relação. Outro aspecto que permanece em dúvida é a relação entre a PCI e os sintomas motores associados ao tratamento dopaminérgico prolongado, nomeadamente as flutuações motoras e as discinésias. Alguns estudos mostraram um aumento relativo das complicações motoras associadas à estimulação dopaminérgica nos DP com PCI (217) e outros um aumento das discinésias de pico de dose em doentes com mais do que um tipo de PCI, quando comparados a DP com apenas um tipo de PCI ou sem PCI (218), tendo sido também encontrada uma maior prevalência de PCI em doentes com DP e complicações motoras do tratamento dopaminérgico (219). Alguns autores têm sugerido que o aumento de discinésias esteja relacionado especificamente com alguns tipos de PCI, nomeadamente o *punding* e, com menos consistência, a hipersexualidade (220). Baseados nestes dados, alguns autores têm proposto que tanto as PCI como as complicações motoras próprias do tratamento com dopaminérgicos poderiam ter origem numa susceptibilidade aumentada aos efeitos da estimulação dos receptores da dopamina (221), uma hipótese que permanece por provar.

Objectivos

Os objectivos deste estudo foram estudar a relação entre a presença de PCI na DP e:

1. A disfunção cognitiva, nomeadamente a de tipo executivo
2. A disfunção motora, nomeadamente os sintomas não relacionados com o tremor e os sintomas relacionados com as complicações do tratamento dopaminérgico (discinésias e flutuações motoras).

Métodos

1. Critérios de inclusão

Os doentes com DP foram diagnosticados segundo os critérios clínicos referidos atrás, não havendo para este estudo limites quanto ao estadio da doença ou duração de sintomas. Numa primeira fase do estudo, realizamos um rastreio de Perturbações do Controlo do Impulso a doentes consecutivamente observados na Consulta de Doenças do Movimento do Hospital Egas Moniz, durante seis meses. A presença de PCI foi avaliada segundo o Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders (222). Trata-se de um questionário com treze perguntas, especificamente validado para detecção das diversas PCI que afectam os doentes com DP e que inclui os seguintes itens: jogo patológico, hipersexualidade, alimentação compulsiva, compras compulsivas, itens relacionados com *punding*, locomoção prolongada sem objectivo específico (*wandering*), desregulação homeostática hedonista. Seguindo as normas do questionário, foram considerados como pertencendo ao grupo com PCI todos os doentes que tivessem respondido afirmativamente a pelo menos uma pergunta. Os doentes com PCI assim recolhidos foram comparados com um grupo de doentes com DP sem PCI, seleccionados de modo a que não houvessem diferenças significativas quanto a idade, idade de início, duração de doença, estadio motor, prevalência de género e dose equivalente de dopa.

2. Avaliação motora:

Os doentes com e sem PCI foram avaliados com a parte II e III da UPDRS (59), como descrito em estudos anteriores, acrescentando-se ainda a parte IV (complicações da terapêutica) da UPDRS, que avalia a presença de flutuações motoras e discinésias.

3. Avaliação cognitiva:

a) Avaliação cognitiva global: MMSE (31)

b) Avaliação cognitiva frontal global: FAB (56)

c) Avaliação de funções executivas

1. Inibição de impulso: Teste de Stroop (35).

2. Memória de trabalho: memória de dígitos da WAIS (36)

3. Fluência verbal lexical: teste de FAS (223)

d) Avaliação de memória: Rey Auditory Learning Verbal Test (224)

e) Avaliação de linguagem: teste de fluência verbal semântica (nomes de animais) (223)

f) Função visuo-espacial: Matrizes Coloridas Progressivas de Raven (225)

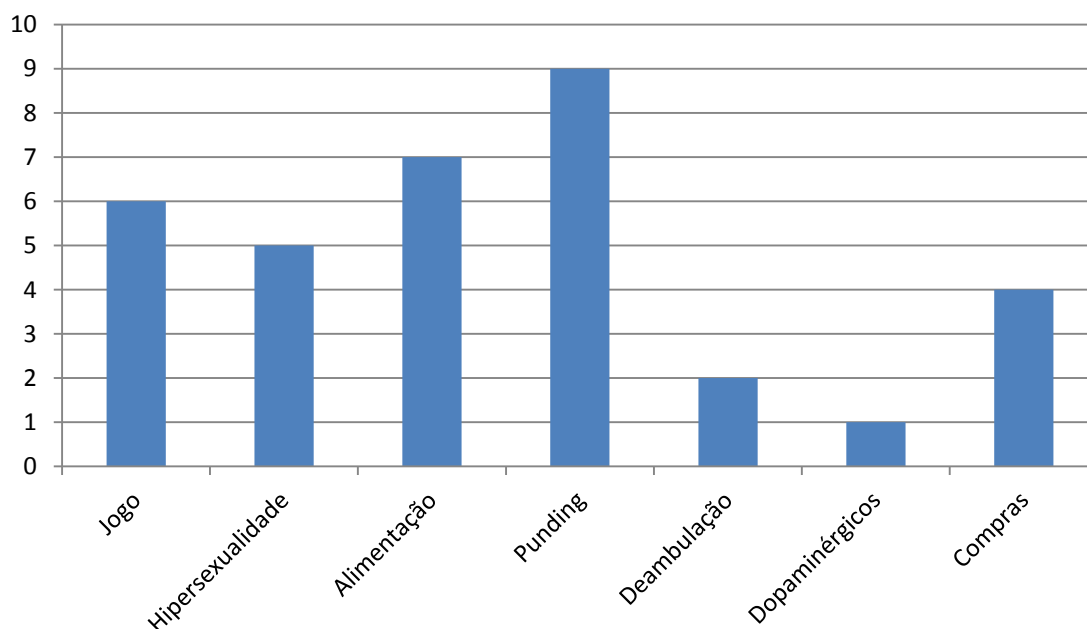
4. Análise estatística

O grupo de doentes com PCI foi comparado com o grupo de doentes sem PCI no que respeita às variáveis demográficas, clínicas, motoras e cognitivas, mediante testes de t para amostras independentes ou testes de Mann-Whitney (dependendo da distribuição das variáveis). Tendo em conta os dados fornecidos por estudos prévios, fizemos ainda uma análise comparativa, no que se refere à presença de flutuações motoras e discinésias, entre os doentes com mais do que um tipo de PCI, os doentes com apenas um tipo de PCI e os doentes sem PCI e uma terceira análise comparativa entre doentes com punding, doentes com PCI sem punding e doentes sem PCI (utilizando ANOVA com análise post-hoc de Bonferroni, para variáveis contínuas, e análise de Qui-quadrado para variáveis categóricas).

Resultados

No rastreio foram selecionados 19 doentes com pelo menos um tipo de PCI e 17 doentes sem qualquer tipo de PCI. O gráfico 1. mostra a prevalência dos vários tipos, notando-se uma predominância de *punding* e de alimentação compulsiva.

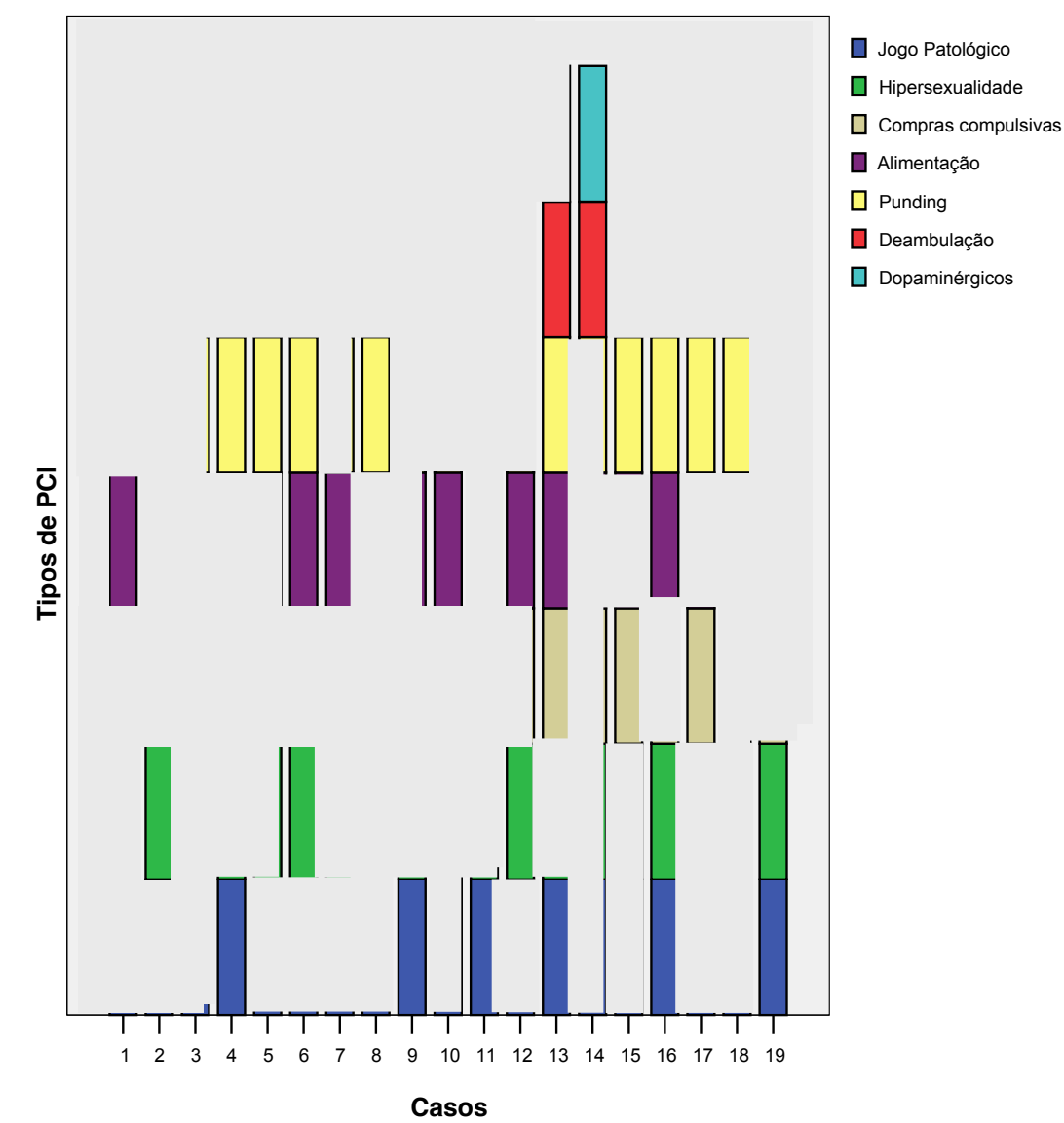
Gráfico 1.: prevalência dos vários tipos de PCI



As barras representam número de doentes por tipo de PCI.

Nove doentes apresentavam mais do que um tipo de PCI (intervalo 2 a 5 tipos), não sendo possível definir associação significativa entre os diferentes tipos (Gráfico 2.)

Gráfico 2. Distribuição dos tipos de PCI por doente.



Cada barra representa um doente. Os segmentos coloridos representam tipos de PCI

Como pretendido, não encontramos diferenças significativas entre os doentes com e sem PCI no que se refere às variáveis demográficas e características clínicas da doença. (Tabela 1.)

Tabela 1. Comparação entre doentes com e sem PCI – variáveis demográficas e características da doença.

	PD - PCI (n=19)	PD - sem PCI (n=17)	p
Sexo (m)	15 (78.9)	10 (58.8)	0.420
Idade	68.6 ± 8,89	73.2 ± 6.62	0.087
Idade de início	60.1 ± 9.35	64.1 ± 10,10	0.072
Duração	9.4 ± 3.39	7.3 ± 4.46	0.071
Educação	5.4 ± 3.34	5.7 ± 4.11	0.850
HY	2.7 ± 0.77	2.6 ± 0.61	0.594
DED	793.0 ± 362.19	861.4 ± 407.50	0.524

Valores representam número de doentes (percentagem) ou média ± desvio padrão

Também não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos no que se refere às variáveis da avaliação motora, quer em relação ao fenótipo motor, quer em relação aos efeitos secundários da medicação dopaminérgica (Tabela 2.)

Tabela 2. Comparação entre com e sem PCI – função motora

	PD - PCI (n=19)	PD - sem PCI (n=17)	p
UPDRS total	29.1 ± 16.08	29.6 ± 10.82	0.917
Disartria	1.2 ± 0.98	0.9 ± 0.97	0.397
Tremor	3.3 ± 3.62	3.5 ± 3.26	0.822
Rigidez	4.8 ± 4.60	5.1 ± 3.67	0.544
Bradicinésia	11.5 ± 8.23	11.2 ± 5.48	0.622
Marcha/Postura	2.3 ± 1.60	2.5 ± 1.33	0.608
Sub-tipo tremor	2 (11)	4 (24)	0.391
Discinesias	9 (47)	4 (24)	0.177
Distonia matinal	0	1 (6)	0.472
Flutuações motoras	5 (26)	2 (12)	0.408

Valores representam média ± desvio padrão ou número de doentes (percentagem)

A comparação entre os dois grupos no que se refere às funções cognitivas também não revelou alterações, quer no que respeita aos testes de função executiva, quer nas restantes provas neuropsicológicas.

Tabela 3. Comparação entre doentes com e sem PCI – funções cognitivas

	PD - PCI (n=19)	PD - sem PCI (n=17)	p
FAB	11.1 ± 4.03	11.8 ± 2.98	0.725
Stroop (Índ. Interferência)	4.4 ± 11.87	4.9 ± 12.81	0.900
FAS (fluência verbal lexical)	18.5 ± 9.87	20.0 ± 7.26	0.886
Repetição de dígitos (inversa)	4.2 ± 1.62	3.7 ± 2.17	0.432
MMSE	26.3 ± 3.48	26.6 ± 3.24	0.872
Raven	21.1 ± 8.89	20.1 ± 6.09	0.535
AVLT - Evocação Imediata	32.3 ± 10.61	32.5 ± 9.68	0.949
AVLT – Aprendizagem	13.4 ± 7.13	13.4 ± 6.50	0.997
Memória AVLT - Índice de Retenção	83.3 ± 16.20	86.6 ± 17.20	0.571
Nomeação de Animais (Fluência verbal semântica)	11.4 ± 6.06	12.6 ± 3.90	0.481

Valores representam média ± desvio padrão.

O grupo com mais do que um tipo de PCI, apresentou uma percentagem significativamente maior de doentes com discinésias em relação aos doentes com apenas um tipo de PCI e sem PCI (77.8 % vs. 20.0 % vs. 23.5 %, respectivamente). A percentagem de doentes com flutuações motoras foi também significativamente superior naquele grupo em relação aos outros dois (55.6 % vs. 0 vs. 11.8 %, respectivamente). Não encontramos diferenças significativas entre os doentes sem PCI e os doentes com apenas um tipo de PCI. O grupo de doentes com mais do que um tipo de PCI, apresentou uma dose equivalente de dopa significativamente superior ao grupo com apenas um tipo de PCI, sem diferenças significativas em relação ao grupo sem PCI. Não encontramos diferenças significativas entre os três grupos em relação à duração de doença, estadió motor, idade e pontuação na UPDRS. A análise

comparativa entre doentes com punding (9), com PCI (10) sem punding e sem PCI (17) não revelou diferenças significativas.

Discussão

Não encontrámos diferenças significativas entre doentes com e sem PCI no que respeita às funções cognitivas. Estes achados negativos tornam-se mais relevantes se tivermos em conta que os nossos grupos estavam emparelhados quanto às características clínicas da doença e variáveis demográficas e que não havia diferenças no estado cognitivo global dos doentes (pontuação no MMSE). A similitude de resultados nas funções cognitivas entre os dois grupos, permite excluir com maior segurança a existência de défices frontais aumentados nos doentes com PCI, sugerindo que o melhor desempenho encontrado pelo grupo de Siri e colaboradores (215) poderá ser devido às diferenças de idade e de função cognitiva global (presença de doentes mais velhos e com demência no grupo de doentes sem PCI). Quanto aos achados de Vitale (209), é necessário ter em conta que o padrão de défices variou em relação com o tipo de PCI. Embora tanto os doentes com jogo patológico, hipersexualidade e compulsão alimentar diferissem dos doentes sem PCI em provas de função executiva, os doentes com hipersexualidade apresentavam valores significativamente mais baixos do que os restantes ICD na prova de Stroop e desempenho pior nas provas de memória do que os doentes com jogo patológico, que só diferiram dos controlos em provas consideradas pelos autores como de tipo executivo. O número relativamente baixo de doentes com PCI e a existência de vários doentes com mais de um tipo de PCI, não nos permitiu uma análise segundo o tipo, pelo que não podemos excluir que as alterações cognitivas encontradas noutros estudos possam ser devidas à prevalência relativa dos vários tipos de PCI. A grande maioria destes trabalhos não incluiu doentes com punding (209, 210, 212, 215) por considerá-la como uma perturbação

à parte, ou incluiu um número muito reduzido (211), enquanto na nossa amostra esta era a perturbação mais frequente. A análise que fizemos utilizando os doentes com punding como um grupo à parte não revelou diferenças, mas o número reduzido de doentes em cada grupo não nos permite tirar conclusões definitivas em relação a este aspecto. É de referir, ainda, que não existe uma relação perfeita entre os diferentes tipos de testes neuropsicológicos e os circuitos cerebrais envolvidos – alguns dos testes referidos por Vitale (209) e por Santagelo (210) como de tipo executivo, como seja a cópia da figura complexa de Rey, em cujo desempenho notaram defeitos significativos nos grupos de doentes com jogo patológico, não são considerados por outros autores como exclusivamente frontais, envolvendo capacidades visuo-espaciais que estarão associadas a regiões corticais mais posteriores (o que porá em causa a hipótese de que a disfunção cognitiva nos doentes com jogo patológico seja exclusivamente devida a disfunção do circuito dorso-lateral). Finalmente, em relação aos trabalhos de Djamshidian et al. (211) e de Voon et al. (212), é de referir que os mesmos avaliaram apenas um tipo de função executiva, não sendo por isso possível saber se os grupos eram comparáveis em relação à função cognitiva global (sendo que pior função global acarretaria provavelmente piores resultados em tarefas de memória de trabalho ou de flexibilidade mental, sem que isso signifique um defeito específico de função executiva).

Segundo o esquema fisiopatológico dos circuitos fronto-estriatais, estes achados não apoiam relação entre a PCI e a disfunção do circuito dorso-lateral ou do circuito cingulado anterior, cuja activação está relacionada com o desempenho na FAB (57), provas de memória de trabalho (repetição de dígitos), e em provas que envolvem inibição de respostas aprendidas (Stroop) (226). Na verdade, vários autores têm explicado o comportamento impulsivo dos doentes com DP como uma perturbação dos mecanismos de tomada de decisão em situação ambígua, baseando-se em resultados de estudos realizados com a Iowa Gambling Test (ver 227 para revisão do tema), que mostram uma dificuldade em aprender com *feedback* negativo, com tendência a persistir em escolhas desvantajosas a longo termo quando estas apresentam um maior ganho imediato. Estes défices poderão ter origem numa hiperactivação do sistema límbico pelo tratamento dopaminérgico (teoria da

sobredosagem límbica), como sugerido em alguns estudos imagiológicos funcionais, que mostram alterações, nos doentes com PCI, do padrão de activação de redes neuronais que incluem o hipocampo, a amígdala, a ínsula, o pálido ventral e o córtex órbito-frontal, circuitos do sistema límbico implicados nas decisões que envolvem relação risco/recompensa (228).

Não encontramos relação significativa entre o fenótipo motor não tremorígeno e a presença de PCI. A maioria dos estudos tem mostrado resultados semelhantes no que se refere aos valores totais na UPDRS e ao estadio de Hoehn e Yahr. Têm sido poucos, porém, os que avaliaram especificamente o fenótipo motor. Nestes, os resultados têm sido discordantes. Leroi e colaboradores (217), não encontraram diferenças quanto à prevalência dos diferentes fenótipos, entre doentes com DP com e sem PCI. Já Singh e colaboradores encontraram maior prevalência de doentes com fenótipo não tremorígeno no primeiro grupo, num estudo publicado apenas sob a forma de resumo (229). Uma análise comparativa do estudo DOMINION (218), que usou a mesma população (3.092 doentes) já referida em (195), não revelou diferenças entre doentes com DP com PCI e sem PCI no que se refere à distribuição de subtipos motores. A falta de associação entre estas duas características da doença sugere que a fisiopatologia das PCI não estará relacionada com os mecanismos de disfunção dopaminérgica e/ou acetilcolinérgica que explicam a associação entre fenótipo motor e a disfunção cognitiva e as perturbações do sono. (É de referir, em relação ao nosso estudo, que o emparelhamento para o mesmo estadio de doença (Hoehn e Yahr) pode ter causado um emparelhamento involuntário em relação ao fenótipo motor, visto que nos estadios mais avançados aquela escala pontua essencialmente as alterações da marcha e equilíbrio).

A inexistência de diferenças significativas quanto à presença de complicações motoras do tratamento dopaminérgico crónico, parece sugerir que a hiperexcitabilidade dopaminérgica não é o único mecanismo responsável pelo aparecimento de PCI nos DP, apontando para a existência de uma susceptibilidade individual que dependerá de outros factores. No entanto, é de referir que na análise segundo o número de PCI, foi encontrada uma maior percentagem de complicações motoras nos doentes com mais de um tipo de PCI do que nos restantes grupos, o que aliás também foi encontrado no estudo

já referido (218). Se as comparações entre doentes com múltiplos tipos de PCI e apenas um tipo podem ter sido enviesadas pela diferença de dose terapêutica, o mesmo não acontece com as comparações entre o primeiro grupo e o grupo sem PCI, cujos resultados poderão ser valorizados com maior segurança, visto não haver diferenças em relação a nenhuma das variáveis que sabemos ter influência no aparecimento de complicações motoras. O significado deste achado não é claro, mas podemos pôr a hipótese de que a presença de várias PCI nestes doentes constitua uma forma mais avançada ou grave do que a presença de apenas uma, produzindo diferenças mais nítidas, ou, em alternativa, que a fisiopatologia subjacente seja diferente e mais fortemente relacionada com a estimulação dopaminérgica.

Em conclusão, os nossos resultados sugerem que as PCI relacionadas com a DP, no seu conjunto, não estão relacionadas com disfunção executiva, e apontam para a necessidade de avaliar coortes maiores, em que seja possível fazer análise diferenciada para os vários tipos de PCI. A presença de mais do que um tipo de PCI poderá estar relacionada com maior probabilidade de desenvolver complicações motoras provocadas pela estimulação dopaminérgica continuada.

3. Hidrocefalia de Pressão Normal: uma doença exclusivamente frontal?

A Hidrocefalia de Pressão Normal é um síndrome caracterizado pela tríade sintomática de disfunção da marcha, alteração cognitiva e incontinência urinária, associada a hidrocefalia não hipertensiva. A hidrocefalia é originada por aumento da resistência à absorção do LCR. No caso das HPN secundárias, esta dificuldade de absorção é um efeito não agudo de doenças que lesam o espaço sub-aracnóideu, como a hemorragia sub-aracnóideia, ou as meningites. No caso das HPN ditas primárias, não é possível determinar a causa do defeito. Em ambos os casos, o mecanismo fisiopatológico instala-se de forma insidiosa, o que permite uma adaptação progressiva dos ventrículos, que dilatam, impedindo deste modo a subida da pressão intracraniana que ocorre quando o déficit de absorção se apresenta de forma aguda. A dilatação ventricular empurra progressivamente as fibras da substância branca subcortical, acabando por provocar os sintomas próprios da doença. Pela sua conformação anatómica, os cornos frontais dos ventrículos laterais são mais susceptíveis ao processo de dilatação, o que explicaria a predominância de sintomas frontais nesta doença. Deste modo, a HPN poderia, em comparação com a DP, ser considerada um modelo clínico de disfunção exclusivamente frontal, visto que na teoria não estão presentes as alterações degenerativas difusas que afectam múltiplas áreas do SNC.

Não existe porém, ao contrário do que acontece com as Distonias e a Doença de Parkinson, um substrato fisiopatológico baseado na disfunção dos circuitos fronto-estriatais, pelo menos um que permita o mesmo grau de pormenor no que diz respeito aos circuitos lesados e consequência específicas das lesões. A isso acrescem, como referido na Introdução, muitas incertezas quanto à validade das considerações teóricas classicamente referidas para explicar a doença, e nomeadamente no que se refere ao diagnóstico diferencial com as alterações da marcha presente em outras doenças do sistema fronto-estriatal, à relação entre os sintomas principais da tríade (marcha e cognição),

e aos factores que determinam a resposta à terapêutica com derivação ventricular (que putativamente conseguiria reverter o defeito de absorção de LCR responsável pela dilatação ventricular, revertendo com isso os sintomas). Com os trabalhos apresentados nesta secção, pretendemos investigar algumas das questões que permanecem por esclarecer em relação a esta doença.

3.1 Disfunção motora na Hidrocefalia de Pressão de Normal: uma síndrome de desconexão fronto-estriatal

Introdução

A disfunção da marcha é frequente na HPN. Acredita-se que na HPN o distúrbio da marcha possa ser causado pela compressão das fibras frontais córtico-subcorticais, motivada pela dilatação dos cornos frontais dos ventrículos laterais (18). No entanto, alguns estudos sugerem que estruturas mesencefálicas poderiam também estar afectadas na HPN, por expansão do terceiro ventrículo (20, 230). Foram descritos sinais parkinsonianos na HPN (20, 231, 232), e algumas características, como a lentidão e o encurtamento dos passos, lembram a bradicinesia característica das doenças em que há atingimento de neurónios dopaminérgicos da substância nigra. Um estudo descritivo das alterações da marcha na HPN, com atenção às características que apontem para cada uma das estruturas referidas, poderá ser útil para um melhor entendimento da fisiopatologia desta doença. Duas abordagens, até agora pouco utilizadas, afiguram-se como podendo ter utilidade no estudo deste sintoma: estudo comparativo com doentes de Parkinson e análise das alterações da marcha após PL evacuadora.

Na Doença de Parkinson, a disfunção motora é causada, pelo menos parcialmente, pela depleção de dopamina nos gânglios da base. No entanto, algumas das alterações da marcha próprias da DP, como o desequilíbrio e a perda de reflexos posturais, nem sempre respondem ao tratamento dopaminérgico, levando a que alguns autores as atribuam a disfunção do córtex frontal (233), ou, como já referido, à disfunção do sistema acetilcolinérgico. Embora a HPN e a DP sejam distúrbios de natureza diferente, com terapêuticas distintas, os sintomas da marcha nem sempre são fáceis de diferenciar. Um estudo comparativo poderá ser útil para isolar as características de cada uma das doenças, servindo ao mesmo tempo para um melhor esclarecimento da etiologia das mesmas.

A punção lombar (PL) evacuadora permite reverter temporariamente os mecanismos que provocam a compressão das fibras da substância branca e consequentemente os sintomas. A marcha parece ser, da tríade, o sintoma que melhor responde a esta técnica. Uma avaliação da reversibilidade das diferentes características da marcha poderá útil para uma melhor compreensão da fisiopatologia da HPN, bem como para avaliar a eficácia da terapêutica de derivação. Em relação a esta abordagem, também se nos afigura útil avaliar a relação entre a localização das lesões da substância branca nestes doentes e a reversibilidade dos vários sintomas após PL. Temos a hipótese de que as LSB podem piorar o resultado da derivação, impedindo a normalização efectiva da dinâmica do líquido após a cirurgia. Se este for o caso, a carga de LSB encontrar-se-á negativamente correlacionada com a melhoria da marcha após PL. A relação entre a variação do desempenho na marcha e a carga lesional em cada uma das regiões poderá ser informativa quanto à etiologia deste sintoma.

Os nossos objectivos foram:

1. descrever a disfunção da marcha na HPN, e compará-la com sujeitos com DP e idosos sem doença.
2. avaliar as alterações das características da marcha após PL evacuadora.

Os instrumentos de medida de disfunção da marcha usados na DP e em estudos com doentes com HPN têm variado muito, incluindo métodos semi-quantitativos, escalas globais, avaliação em passadeira, avaliação cinética, avaliação cinemática e electromiografia dinâmica. Estes instrumentos raramente são acessíveis em contextos clínicos, e têm a desvantagem de exigir ambientes altamente artificiais. Por isso, decidimos usar apenas instrumentos acessíveis em meio clínico hospitalar.

Métodos

1. Sujeitos:

a) HPN: os doentes foram recrutados consecutivamente a partir da Consulta Externa de Neurologia do Hospital Egas Moniz. Os critérios de diagnóstico foram clínico-imagiológicos e basearam-se na proposta de Relkin et al. para o diagnóstico de Hidrocefalia de Pressão Normal provável (234):

- i. alteração progressiva, simétrica da marcha, com início insidioso
- ii. pelos menos um dos outros sintomas da tríade (incontinência urinária ou disfunção cognitiva)
- iii. início insidioso dos sintomas, depois dos 40 anos de idade
- iv. hidrocefalia não obstrutiva (índice de Evans > 0.3)
- v. pressão de abertura de LCR normal na punção lombar (70–245mmH₂O)
- vi. exclusão de outras causas

Foram registadas a idade no momento da inclusão do estudo, idade de início e duração dos sintomas.

b) DP: avaliámos uma população de doente com DP, recrutados consecutivamente a partir da Consulta Externa de Doenças de Movimento e diagnosticados de acordo com critérios validados, como descrito nos estudos anteriores (em relação a este estudo não houve selecção no que respeita à fase motora/duração da doença, visto que a disfunção da marcha, ao invés dos sintomas não motores anteriormente estudados, não é um sintoma precoce). Foram registados duração da doença e estadió motor de acordo com a escala de Hoehn e Yahr. A avaliação motora destes doentes foi efectuada como nos estudos anteriores

c) Controlos: um grupo de idosos sem doença neurológica foi recrutado entre os cônjuges dos doentes com HPN e DP. Foram excluídos indivíduos que manifestassem ou se queixasse de dificuldades na marcha, ou sofressem de qualquer doença que pudesse levar a dificuldades de marcha. Por definição, nenhum dos indivíduos do grupo de controlo apresentavam nenhuma das características de alteração da marcha propostas na classificação de Jankovic e Nutt (6). (Ver abaixo).

2. Avaliação da marcha:

Os participantes executaram o Teste Cronometrado de Marcha de 10 metros (235), em que é pedido ao sujeito que caminhe em linha recta, numa distância de 10 metros, para a frente, dando a volta e regressando em sentido inverso até ao ponto de partida. Calculámos velocidade da marcha (VM) (10 metros / tempo gasto em segundos), amplitude do passo (AP) (10 metros / número total de passos) e cadência do passo (CP) (número total de passos / tempo gasto em segundos). Os reflexos posturais foram avaliados pelo teste de retropulsão (TR), que avalia a resposta do doente a um puxão para trás sobre os ombros, executado pelo examinador (236). O teste é pontuado segundo a reacção do doente, da seguinte forma: 0-permanece na posição vertical, sem passos para trás; 1-dá um passo para trás; 2- dá mais de um passo para trás, mas mantém a vertical; 3 - dá vários passos para trás e acaba por cair, tendo de ser suportado pelo examinador; 4 - cai para trás sem dar qualquer passo. Os testes foram realizados na enfermaria do Serviço de Neurologia, em condições padronizadas.

Os doentes foram avaliados em relação à presença de características de marcha frontal (MF) e subcortical hipocinética (SCH), de acordo com as definições fornecidas por Jankovic et al. (6). Foram observados por dois avaliadores experientes (especialistas em doenças do movimento), que ignoravam o diagnóstico e que observaram os doentes simultaneamente, para determinar a presença/ausência de cada característica de marcha, de acordo com a descrição de Jankovic e colaboradores. De acordo com Jankovic e col. (6), a MF é caracterizada por: desequilíbrio, alargamento da base de sustentação, ajustamentos posturais anormais, perda de equilíbrio, sinais de libertação frontal, apraxia dos membros inferiores, postura rígida do tronco/pernas. A marcha subcortical hipocinética é caracterizada por: lentidão, melhoria com estímulo sensorial, *shuffling*, *start hesitation*, volta *en bloc*, presença de sinais parkinsónicos (definidos como a presença de pelo menos um dos seguintes sinais: bradicinesia, rigidez, tremor). *Freezing* e passos curtos estão incluídos em ambos os tipos de disfunção da marcha. Teoricamente, os doentes com DP apresentariam uma marcha subcortical hipocinética e os doentes HPN uma marcha de tipo frontal.

Trinta e dois doentes HPN foram submetidos a punção lombar (PL) evacuadora (40 ml). Os parâmetros da marcha e os reflexos posturais foram avaliados imediatamente, 12, 24, 48 e 72 horas após a PL. Para efeitos de análise estatística foram escolhidos os valores mais altos das quatro observações. Foram calculadas percentagens de variação para cada uma das quatro variáveis, de acordo com a seguinte fórmula: (resultado antes da PL - melhor resultado depois da PL) / resultado antes da PL x 100.

3. Avaliação das LSB: as LSB foram classificadas em imagens de Ressonância Magnética cerebral, em sequência ponderada em T2, nas regiões frontais, parieto-occipitais, temporal, infratentorial e gânglios da base, por dois observadores que desconheciam os resultados do teste de marcha, utilizando uma escala de avaliação visual validada (237). As pontuações foram decididas por consenso. As pontuações para cada região foram calculadas a partir da soma das pontuações em ambos os hemisférios e a pontuação total a partir da soma de todas as pontuações regionais.

3. Análise estatística:

Numa primeira análise, comparámos os resultados da avaliação da marcha entre HPN, DP e controlos.

Em seguida, realizámos uma análise de *clusters* (agrupamentos) em duas etapas, a fim de determinar sub-grupos de sujeitos com características semelhantes de marcha. O nosso objectivo foi a criação de grupos de doentes com padrões de marcha semelhantes, independentemente do diagnóstico clínico ou de qualquer outra característica para além das variáveis relacionadas com a marcha. Pusemos a hipótese de que pudesse existir variação nos padrões de alteração da marcha dentro do mesmo grupo diagnóstico, e que alguns sub-grupos de doentes com HPN e de doentes com DP pudessem apresentar um comportamento semelhante em relação à marcha. Nesta análise, foram incluídas as variáveis de teste de marcha (variáveis contínuas) e a pontuação no TR e as características clínicas da marcha avaliadas de acordo com Jankovic (variáveis categóricas). Foram calculadas as diferenças entre os grupos de *clusters*. Foram também calculadas as diferenças entre os DP pertencentes aos diversos *clusters*, no que respeita aos dados epidemiológicos e UPDRS.

Procedemos depois à análise comparativa em relação à velocidade da marcha, amplitude do passo, cadência do passo e resultados do TR, nos doentes com HPN, antes e depois da PL. Também foram comparados os resultados pós PL dos doentes com HPN, com os de doentes com DP e os dos controlos.

Em relação ao estudo da LSB, procedemos à análise de correlação entre a carga lesional, conforme medida pela escala referida, e a variação dos resultados na prova de marcha após PL.

As comparações envolvendo mais de dois grupos foram realizadas utilizando ANOVA com análise post-hoc de Bonferroni. As comparações envolvendo dois grupos foram realizadas com testes de t para amostras independentes ou testes de Mann-Whitney, dependendo da distribuição dos dados. A análise de correlação foi realizada com coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman. As frequências foram comparadas com o teste qui-quadrado. As comparações envolvendo amostras relacionadas (resultados da avaliação da marcha antes e depois da PL) foram realizadas utilizando o teste de Wilcoxon (*Wilcoxon signed rank test*).

Resultados

1. Estudo descritivo da marcha e comparação com a Doença de Parkinson

Foram avaliados 40 doentes com DP, 35 doentes com HPN e 30 controlos. Não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre doentes com DP, HPN e controlos, quanto à idade (74.3 ± 6.87 vs. 72.5 ± 7.77 vs. 73.4 ± 7.13 , respectivamente) e distribuição por sexo. A idade de início dos sintomas também não foi significativamente diferente entre DP e os doentes HPN (68.6 ± 7.55 vs. 70.4 ± 7.72 , respectivamente, $p = 0.330$). A duração da doença foi significativamente maior nos doentes com DP (5.8 ± 4.86 vs. 3.3 ± 4.39 , $p = 0.031$). Os doentes com DP estavam todos sob tratamento dopaminérgico. A DED média foi de 569.7 ± 460.73 . Não havia nenhum doente que fizesse medicação anticolinérgica, antipsicóticos ou inibidores da acetilcolinesterase. A média e o desvio padrão do estadio de HY foram 2.24 e 0.71, respectivamente. A média de pontuação da UPDRS foi de 17.4 ± 12.32 . O sub-tipo Tremor encontrava-se sobre-representado na amostra (22 vs. 15 doentes no grupo PIGD e 3 no grupo intermédio).

Ao comparar a prevalência relativa de características de disfunção da marcha típicas de MF e SCH, verificámos que os doentes HPN diferiram significativamente dos controlos em todas as características, excepto na festinação, apraxia dos membros inferiores e rigidez tronco/pernas, que ocorreram apenas raramente. Por outro lado, os doentes com DP apresentaram uma marcha menos alterada, divergindo dos controlos apenas em relação à prevalência de desequilíbrio, lentidão de marcha, passos curtos, e sinais parkinsónicos. Os últimos foram significativamente mais frequentes nos doentes com DP do que em doentes com HPN. Por outro lado, quando comparados com os doentes com DP, os doentes HPN apresentaram maior prevalência de características típicas de MF disfunção (desequilíbrio, apraxia dos membros inferiores), mas também de características que são típicas da disfunção tipo SCH, ou seja, lentidão, melhoria com estímulo sensorial, *shuffling*, *start hesitation* e volta *en bloc*. Na verdade, nenhum dos grupos de doentes apresentou preponderância de características MF ou SCH (Tabela 1).

Tabela 1. Características da marcha: comparação entre os grupos Hidrocefalia de Pressão Normal, Doença de Parkinson e controlos.

		HPN (n=36)	DP (n=40)	HPN vs. DP	DP vs. Controlos	HPN vs. Controlos
Frontal	Desequilíbrio	24 (68.6)	7 (17.5)	<0.00005 ****	0.017*	<0.00005 ****
	Alargamento da base de sustentação	14 (40.0)	1 (2.5)	<0.00005 ****	1.000	< 0.00005 ****
	Ajustamentos posturais anormais	11 (31.0)	2 (5.0)	0.005**	0.503	0.001**
	Sinais Frontais	9 (26.0)	3 (7.5)	0.055	0.255	0.003**
	Apraxia MIs	4 (11.4)	0	0.046*	1.000	0.118
	Postura rígida (tronco/pernas)	1 (2.9)	0	0.474	1.000	1.000
Ambos	Freezing	7 (20.0)	3 (7.5)	0.177	0.255	0.013*
	Passos curtos	28 (80.0)	9 (22.5)	<0.00005 ****	0.008**	< 0.00005 ****
Subcortical Hipocínético	Lentidão	29 (83.0)	21 (52.5)	0.007**	<0.00005****	< 0.00005 ****
	Sinais parkinsonianos	8 (23.0)	40 (100)	<0.00005 ****	< 0.0005 ****	0.006**
	Melhoria com estímulo sensorial	7 (20.0)	1 (2.5)	0.011*	1.000	0.013*
	Shuffling	15 (43.0)	4 (10.0)	0.001**	0.130	< 0.00005 ****
	Start hesitation	6 (17.0)	1 (2.5)	0.048*	1.000	0.027*
	Turn en bloc	6 (17.0)	1 (2.5)	0.048*	1.000	0.027*

Os valores são número de doentes com a característica (frequência relativa em percentagem).
 **** p<0.00005 *** p<0.001 ** p<0.01 * p<0.05

A velocidade da marcha foi menor nos doentes com HPN do que nos doentes com DP e controlos. Os doentes com DP apresentaram velocidade da marcha significativamente menor do que o grupo controlo. A amplitude do passo foi significativamente menor nos doentes com HPN e nos doentes com DP do que nos controlos (mais acentuadamente nos doentes com HPN). Na HPN, a amplitude do passo foi menor do que no grupo DP. Na HPN ocorreu um desempenho significativamente pior do que na DP e controlos no que respeita ao TR. Os doentes com DP também apresentaram pontuações significativamente mais altas do que os controlos no TR. Doentes com HPN, com DP e controlos não diferiram significativamente em termos de cadência do passo. (Figura 1).

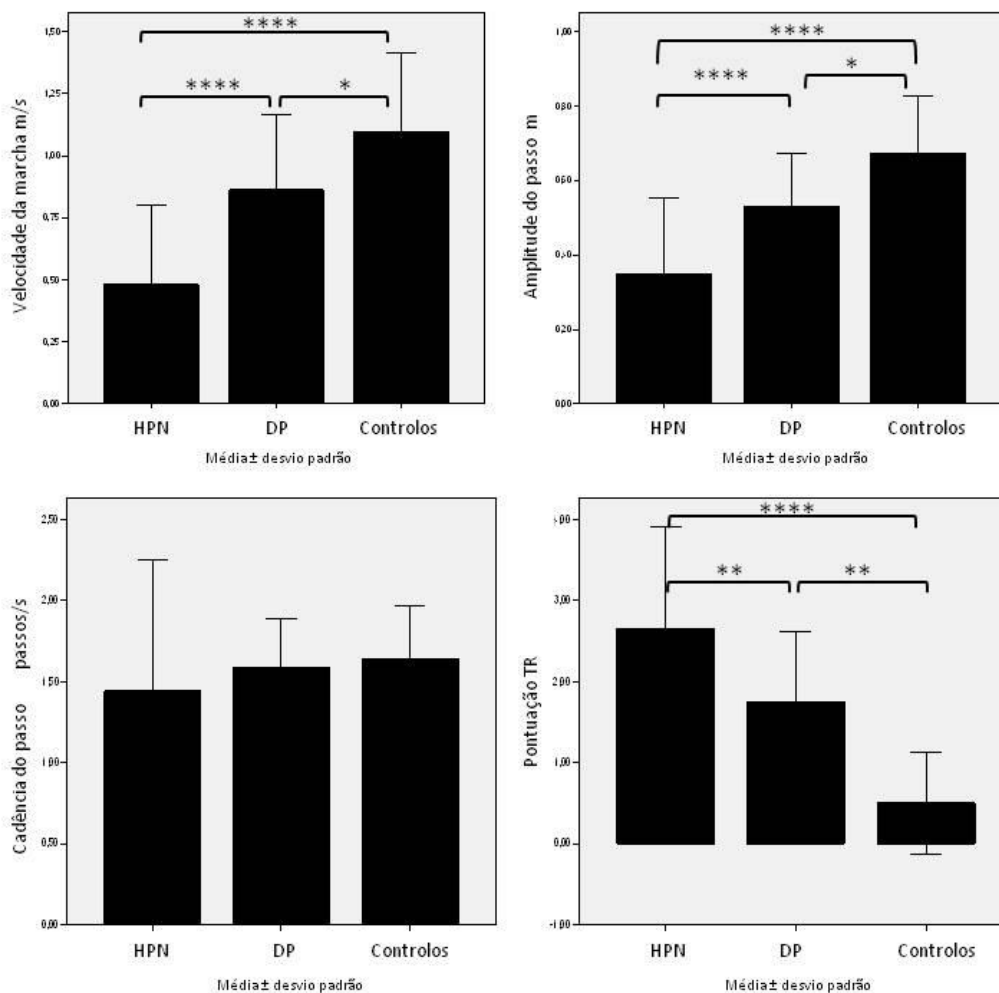


Figura 1.

Variáveis da prova de marcha: comparação entre doentes com Hidrocefalia de Pressão-Normal, Doença de Parkinson ; e controlos.

**** p < 0.00005
 ** p < 0.005
 * p < 0.05

A análise de *clusters* revelou dois clusters. No *Cluster Um*, constituído por sujeitos com pouca ou nenhuma disfunção da marcha, estavam incluídos todos os indivíduos do grupo controlo, 29 doentes com DP e 2 doentes com HPN. O *Cluster Dois*, um grupo com disfunção moderada a grave, era formado por 33 doentes com HPN e por 11 doentes com DP. O *Cluster Dois* apresentou menor velocidade de marcha ($p < 0.00005$), menor amplitude do passo ($p < 0.00005$) e maior pontuação no TR ($p < 0.00005$). Os sinais de disfunção da marcha foram significativamente menos prevalentes no *Cluster Um* que no *Cluster Dois*, excepto no que se refere a festinação, sinais parkinsónicos e tronco/pernas rígidas, em relação aos quais não foram encontradas diferenças significativas.

Os doentes com DP pertencentes ao *Cluster Um* apresentaram menor DED, duração de doença e estadiu motor e pontuações significativamente mais baixas na UPDRS (excepto nos itens tremor e quedas) quando comparados com os doentes de DP no *Cluster Dois*. O fenótipo motor PIGD foi significativamente menos frequente nos doentes com DP pertencentes ao *Cluster Um*. Não houve diferenças significativas em relação à idade no momento da avaliação e idade de início da doença (Tabela 3).

Tabela 3. Comparação entre doentes com DP pertencentes ao Cluster 1 e ao Cluster 2, em relação às variáveis demográficas e UPDRS

	DP - Cluster 1 (n=29)	DP - Cluster 2 (n=11)	p
Idade	73.5±6.43	76.4±7.85	0.471
Idade início	69.1±7.67	67.2±7.37	0.247
Duração	4.4±3.09	9.6±6.58	0.001**
HY	2.0±0.53	3.0±0.61	<0.0002***
DED	438.3±341.24	916.0±565.53	0.021**
UPDRS total	13.5±8.90	27.7±14.46	0.009**
Disartria	0.4±0.63	1.2±0.75	0.002**
Bradicinésia	5.0±5.45	10.4±6.96	0.014*
Rigidez	1.3±1.46	3.0±2.41	0.002**
Marcha	1.1±0.92	2.7±1.42	0.003**
Tremor	2.4±1.88	3.6±4.39	0.390
Freezing	0.1±0.37	0.8±0.98	0.003**
Quedas	0.1±0.41	0.8±1.25	0.091
PIGD	9 (31)	10 (91)	0.001**

Valores representam média ± desvio padrão ou número de doentes (percentagem).

*** $p < 0.0005$ ** $p < 0.01$ * $p < 0.05$ HY - Hoehn and Yahr, DED – Dose equivalente de dopa, UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PIGD - Postural Instability and Gait Difficulties

2. Estudo da variação da marcha após PL evacuadora

O subgrupo HPN que foi submetido a PL evacuadora (n=32) melhorou significativamente após a PL em todas as variáveis da marcha. A variação percentual bem como a significância foram superiores em relação à velocidade da marcha e amplitude do passo: VM - 73.4% (p <0.0005), AP - 56.9% (p <0.0005), CP - 6.32% (p = 0.043), (n=31) TR – 14.6% (p = 0.017). Os doentes HPN tiveram desempenho pior antes da PL do que os controlos e DP na marcha amplitude do passo, velocidade e pontuação STT (p <0.0005, p <0.0005, p <0.005 e p <0.0005, respectivamente). Depois da PL, os doentes HPN ainda diferiram significativamente dos controlos na velocidade da marcha (p <0.005), amplitude do passo (p = 0.001) e TR (p = 0.001), mas diferiram dos DP somente em relação a velocidade da marcha (p = 0.003).

Avaliámos a relação entre a carga lesional na substância branca e a variação após PL evacuadora, num sub-grupo de 16 doentes com HPN. As pontuações médias na escala visual de avaliação das LSB foram mais elevadas na região frontal (média de 2.5 ± 1.7) e parieto-occipital (1.69 ± 2.0) (sem diferenças significativas entre elas) do que nos gânglios da base (0.63 ± 1.0), região infra-tentorial (0.30 ± 0.7), e região temporal (0.31 ± 1.0). Estas duas últimas variáveis foram excluídas da análise de correlação, por apresentarem muitos valores nulos. Encontrámos relação significativa, negativa, entre a velocidade da marcha e a pontuação total na escala e entre a amplitude do passo e a carga lesional na substância branca frontal. (Tabela 4.)

Tabela 4. Correlação entre a melhoria nas variáveis da marcha após PL e a carga lesional na substância branca

	Total		Frontal		Parieto-occipital		Gâng. base	
	r	p	r	p	r	p	r	p
% VM	-0.760	0.002**	-0.484	0.079	-0.440	0.115	-0.190	0.480
% AP	-0.169	0.533	-0.617	0.033*	-0.470	0.090	-0.162	0.549
% CD	-0.290	0.275	-0.381	0.145	-0.290	0.276	0.045	0.870
% TR	-0.166	0.539	-0.242	0.367	-0.118	0.663	0.018	0.948

% VM, %AP, %DP, %TR: percentagem de melhoria, respectivamente na velocidade da marcha, amplitude do passo, cadência do passo, teste de retropulsão

Os valores representam coeficientes de correlação de Spearman (r) e nível de significância (p).

** p<0.01; *p<0.05

Discussão

Caracterização da marcha na Hidrocefalia de Pressão Normal

Em concordância com os resultados de um estudo anterior por nós realizado (238), o qual recorreu a um número menor de doentes, a lentidão, a perda de equilíbrio e o encurtamento dos passos foram as características mais frequentes nos doentes com HPN. Estes doentes apresentaram velocidade de marcha e amplitude de passo significativamente inferior aos dos controlos bem como piores resultados no TR. Resultados de estudos anteriores estão de acordo em relação à velocidade da marcha e alterações amplitude do passo, mas são menos consistentes sobre a cadência, que se encontrava normal em alguns estudos, e significativamente reduzida noutros (239-241).

No teste de marcha, os doentes com DP diferenciaram-se dos controlos em relação à amplitude do passo, velocidade da marcha e teste de retropulsão, mas não na cadência do passo. Vários outros estudos (242-247) têm também indicado que a diminuição da amplitude do passo e a lentificação da marcha são as características determinantes da marcha na DP, e não as alterações da cadência, o que sugere que estes problemas poderão ter origem na hipocinesia (défice em produzir a amplitude de movimento apropriada) e não em dificuldades na geração de ritmo.

Os doentes com HPN diferiram dos doentes com DP em características do tipo frontal, bem como em características do tipo subcortical hipocinético, incluindo a melhoria com estímulo sensorial, que tem sido considerada por alguns como uma característica específica da alteração da marcha por disfunção dos gânglios da base. A perda de equilíbrio, o encurtamento dos passos e a lentidão da marcha também foram as características mais prevalentes na DP, perdendo em frequência apenas para os sinais parkinsónicos. A presença de sinais parkinsónicos foi, de facto, a única característica mais prevalente nos doentes com DP do que na HPN, embora quase um quarto dos doentes com HPN também apresentasse sinais parkinsónicos. Estes resultados estão de acordo com relatos anteriores, que

mostram a presença de sinais de disfunção frontal na DP (233) e de sintomas relacionados com os gânglios da base na HPN (231), e sugerem uma fisiopatologia mista. As diferenças foram mais significativas em doentes HPN, que apresentaram resultados piores em relação à amplitude do passo, velocidade da marcha e TR, quando comparados tanto com doentes com DP como com indivíduos controlo. Como os doentes HPN tinham menor duração de sintomas, podemos concluir que a progressão do distúrbio da marcha é mais rápida na HPN do que na DP. Isto não será inesperado: enquanto que a disfunção da marcha é o sintoma principal na HPN, e geralmente o motivo de encaminhamento, os sintomas da marcha são mencionados por doentes com DP geralmente em estadios mais avançados, quando finalmente se tornam incapacitantes. É necessário dizer também que os doentes com DP foram avaliados em fase *on*, pelo que a disfunção da marcha pode ter sido parcialmente aliviada pelo tratamento dopaminérgico, fazendo sobressair os sintomas mais resistentes à dopamina. Os resultados deste trabalho estão de acordo com o único estudo prévio que comparou directamente doentes HPN e doentes com DP, mediante avaliações quantitativas (248), no qual também foi encontrado um padrão semelhante de disfunção da marcha, com resultados piores em doentes HPN.

A análise de *clusters* revelou apenas dois grupos, que diferiram na amplitude do passo, nos resultados RT e na prevalência da maioria das alterações da marcha. A análise de *clusters* pôde diferenciar facilmente entre HPN e controlos, que foram segregados em grupos diferentes. Os doentes com DP mostraram, no entanto, um padrão mais heterogéneo, e foram divididos entre os dois grupos. Ao comparar os doentes com DP pertencentes a cada *cluster*, detectámos diferenças muito significativas em relação ao estadio motor, pontuação total na UPDRS, bradicinésia, rigidez, marcha, instabilidade postural e freezing. Não encontramos diferenças na idade de avaliação, idade de início e pontuação no item tremor. Estes resultados sugerem uma apresentação heterogénea de sintomas motores na DP, nos quais a severidade da disfunção da marcha está relacionada com o fenótipo motor acinético-rígido, estadio HY mais avançado e uma necessidade aumentada de tratamento dopaminérgico, como proposto em estudos anteriores (60). Também sugerem

que a disfunção da marcha nos doentes com DP com este padrão motor mais grave é semelhante à de doentes com HPN.

Variação na disfunção da marcha após PL evacuadora

A PL causou uma melhoria significativa em todas as quatro variáveis da marcha. Estes resultados apoiam os de trabalhos anteriores e sugerem que a disfunção da marcha na HPN pode ser melhorada por procedimentos de derivação do LCR (19, 238-240). Como já havíamos encontrado no estudo referido (238), esta melhoria foi mais relevante em relação à velocidade de marcha e amplitude do passo do que em relação à pontuação no TR. Aquelas duas variáveis são, pelo menos conceptualmente, uma medida da disfunção dos gânglios da base, ao passo que os reflexos posturais, medidos pelo TR, dependem de estruturas do córtex frontal. Estes achados podem assim significar uma vulnerabilidade maior destas estruturas em relação às primeiras, no que aos efeitos compressivos da hidrocefalia diz respeito. No entanto, a velocidade da marcha, a amplitude do passo, e a pontuação no TR permaneceram significativamente pior do que nos controlos, sugerindo que este método não reverte completamente, ou em todos os doentes, os sintomas provocados pelos distúrbios na absorção de LCR.

Encontrámos uma correlação negativa entre a carga de LSB, avaliada com uma escala visual, e a melhoria nas variáveis da marcha após PL. A melhoria da marcha induzida pela PL evacuadora pode ser atribuída à capacidade de reproduzir as mudanças na dinâmica do LCR provocadas pelo tratamento cirúrgico, por compensar temporariamente os défices de absorção que causam a HPN. No presente estudo, as LSB encontravam-se negativamente correlacionadas com a melhoria após PL, sugerindo que as LSB têm um impacto negativo sobre os mecanismos que permitem a recuperação da marcha após a compensação das alterações da dinâmica do CSF. Note-se que as correlações são mais significativas no que se refere à carga lesional no lobo frontal. Este achado, poderia também ser explicado por haver uma carga lesional maior nesta região do que em algumas das outras. Porém a média de pontuações na região frontal era pouco superior à de região parieto-occipital, em relação à qual as correlações registadas eram menos significativas.

Julgamos interessante estabelecer aqui uma ligação com trabalhos realizados pelo Professor Miguel Viana-Baptista em que tivemos ocasião de participar. Estes trabalhos foram realizados em doentes idosos com lesões da substância branca relacionadas com a idade, no sentido de definir a relação entre as mesmas e as alterações da marcha e cognitivas (249, 250). Apesar de a carga lesional não diferir significativamente entre a região parieto-occipital e a região frontal, apenas nesta foram encontradas correlações significativas com a marcha (249) e as funções cognitivas (250). Os dados destes três estudos estão por isso de acordo, ao mostrar uma influência destas lesões na marcha (e no caso das doentes com leucoaraiose também nas funções cognitivas), provavelmente relacionadas com efeitos de desconexão sobre os circuitos fronto-estriatais.

Em conclusão, os resultados sugerem que a disfunção da marcha na DP e na HPN é caracterizada por um padrão semelhante, compreendendo passos curtos, lentidão e redução de reflexos posturais. Embora estas alterações sejam mais marcadas nos doentes com HPN, o padrão encontrado foi misto, apontando tanto para os gânglios da base como para o córtex frontal, de acordo com a hipótese de desconexão fronto-estriatal, em que ambos os pólos do circuito estariam afectados. O estudo das variações após PL aponta para uma menor reversibilidade dos sintomas frontais (equilíbrio) enquanto que efeito particularmente deletério das LSB localizadas na região frontal apoia a hipótese de um síndrome de desconexão fronto-estriatal.

3.2 Perfil de disfunção cognitiva na HPN e correlação com as alterações da marcha

Introdução

A disfunção cognitiva é um dos principais sintomas da HPN, que foi inicialmente descrita como uma causa reversível de demência (17). Investigação mais aprofundada e a prática clínica mostraram que em muitos casos os sintomas não melhoram após tratamento cirúrgico. Além disso, a disfunção cognitiva responde de forma diferente ao tratamento cirúrgico e geralmente menos do que a perturbação da marcha (251, 252). Embora em hipótese os sintomas da marcha e cognitivos possam ser causados pelo mesmo mecanismo fisiopatológico, isto é, a compressão da substância branca frontal por dilatação dos ventrículos, a resposta diferente à derivação ventricular sugere que isto pode não ser verdade. A demência associada à HPN é geralmente considerada como um tipo de demência frontal, subcortical, mas poucos estudos tiveram como objetivo caracterizar o tipo de défices cognitivos. Os resultados foram discordantes: Saiato et al. (253), Ogino et al. (254), Donnet et al. (255), e o grupo de Tarnaris (256) encontraram uma predominância de défices de tipo frontal, enquanto Hellstrom e colaboradores (257, 258) e o grupo de Solana (259) encontraram diferenças significativas em testes de função frontal e não frontal. Além disso, poucos estudos avaliaram a relação entre cognição e marcha na HPN.

Os nossos objetivos foram, portanto: 1. Caracterizar os défices cognitivos nos doentes com HPN, comparando-os com controlos saudáveis, 2. Avaliar a relação entre a marcha e a disfunção cognitiva na HPN.

Métodos

1. Sujeitos:

Foram avaliados 17 doentes com HPN e 14 sujeitos controlo, cujo modo de recrutamento e diagnóstico foi idêntico ao realizado nos estudos anteriores.

2. Avaliação da marcha: foi realizado o teste de marcha de 10 metros, como descrito acima, com determinação da velocidade da marcha (VM), amplitude do passo (AP), número de passos por volta. As respostas posturais foram avaliadas com o TR.

3. Avaliação cognitiva:

Depressão (Escala de Depressão Geriátrica) (260)

Disfunção cognitiva global (Mini-Mental State Examination) (31)

Memória verbal (prova de memória verbal da WAIS - evocação imediata de palavras) (36)

Controlo de impulso (teste de Stroop (35) - número de itens corretos na prova de interferência)

Fluência verbal (número de animais em sessenta segundos) (222)

Memória de trabalho (36) (repetição de dígitos - número de dígitos na repetição directa e número de dígitos na repetição inversa)

Atenção (número de letras canceladas em 60 segundos) (222)

Raciocínio visuo-espacial (matrizes progressivas coloridas de Raven) (224)

Capacidade visuo-construtiva (figura complexa de Rey – cópia, seguida de reprodução da figura por memória) (222) .

Velocidade psicomotora (*Grooved Pegboard test* - número de peças) (222).

4. Análise estatística

Perfil cognitivo:

As pontuações dos doentes e controlos foram comparadas mediante testes de Mann-Whitney. Para comparar resultados entre os diferentes testes, dentro do grupo HPN, a pontuação de cada doente foi normalizada, por meio da seguinte fórmula: Pontuação normalizada = 1 - (pontuação mediana dos

doentes / pontuação mediana dos controlos). Este procedimento permite comparar o grau de disfunção entre cada um dos testes, sendo que valores mais altos (mais próximos de 1) significam maior grau de disfunção, ou seja, diferença maior em relação aos controlos.

Relação entre a marcha e cognição:

A relação entre as variáveis da prova de marcha e as variáveis cognitivas foi avaliada com o coeficiente de correlação de Spearman. Isto foi realizado para o grupo de doentes e para o grupo de controlo em separado.

Resultados:

Não houve diferenças significativas entre doentes e controlos no que se refere à idade e grau de escolaridade. Os doentes tiveram um desempenho significativamente pior em todos os testes, excepto na escala de sintomas depressivos (Tabela 1.)

Tabela 1. Função cognitiva: comparação entre doentes HPN e controlos

	HPN (n=17)	Controlos (n=14)	p
Idade	76.5 ± 6.18	75.1 ± 6.71	0.493
Educação (anos)	4.2 ± 2.71	6.4 ± 5.26	0.297
Stroop	51.1 ± 40.8	81.9 ± 35.1	0.009**
Fluência verbal	8.8 ± 4.86	14.3 ± 6.76	0.032*
Rep. dígitos directa	4.5 (1.13)	5.4 (0.93)	0.026*
Rep. dígitos inversa	2.5 (1.28)	3.9 (1.17)	0.006*
Cancelamento de letras	11.9 ± 5.01	15.7 ± 0.73	0.001**
Raven	4.5 ± 2.35	7.9 ± 2.73	0.002**
Fig. Complexa de Rey (memória)	2.0 ± 2.93	11.3 ± 6.75	<0.00001****
Fig. Complexa de Rey (cópia)	15.2 (27.5)	27.7 (7.77)	0.001**
Memória Verbal (WAIS)	4.0 ± 2.88	7.8 ± 3.81	0.010*
Grooved Pegboard	7.4 ± 6.07	24.2 ± 7.94	<0.00001****
MMSE	23.0 ± 6.20	29.1 ± 1.29	0.0002**
GDS	12.8 ± 6.32	8.9 ± 5.47	0.084

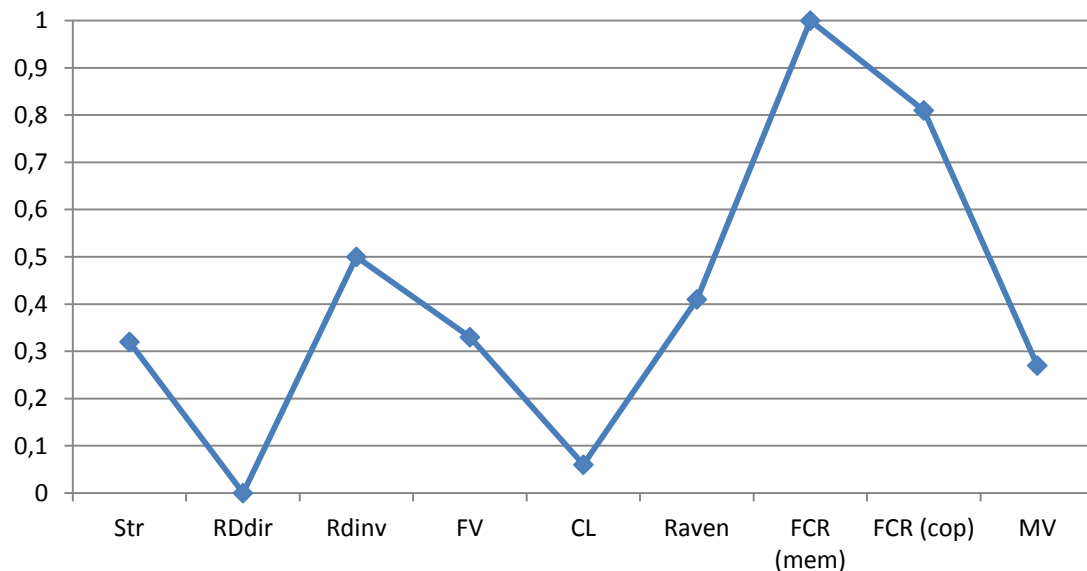
Os valores são média ± desvio padrão. p nível de significância para testes de Mann-Whitney.*

p<0.05; ** p<=0.01; **** p< 0.00001

As pontuações normalizadas foram mais elevadas no que respeita à função visuo-construtiva (indicando diferenças mais relevantes), seguindo-se, a grande distância, e em ordem decrescente: memória de trabalho, raciocínio

visuo-espacial, controlo de impulsos, fluência verbal, memória verbal e atenção (Fig. 1).

Figura 1. Pontuações normalizadas nos vários testes cognitivos (grupo HPN)



Str - teste de Stroop; RDdir - repetição de dígitos directa; RDinv - repetição de dígitos inversa; FV - fluência verbal; CL- cancelamento de letras; Raven - matrizes progressivas de Raven; FCR (mem) - figura complexa de Rey cópia por memória; FCR (cop) - figura complexa de Rey cópia imediata; MV - memória verbal

Correlação entre a marcha e as variáveis cognitivas: Três doentes foram excluídos desta análise, porque não conseguiram completar o teste de marcha. Nos doentes com HPN, as variáveis cognitivas e da marcha não se encontravam significativamente relacionadas. A excepção foi o teste de Pegboard, que se encontrava significativamente relacionado com a amplitude do passo (Tabela 2.).

Tabela 2. Correlação entre as variáveis cognitivas e da marcha: HPN

	Velocidade da marcha	Amplitude do passo	Nº passos por volta	Teste de Retropulsão
Stroop	0.234 (0.441)	0.553 (0.050)	-0.371 (0.212)	-0.523 (0.067)
Fluência verbal	-0.080 (0.795)	0.052 (0.865)	0.239 (0.432)	0.054 (0.861)
Rep. díg. directa	0.082 (0.791)	0.136 (0.659)	0.216 (0.477)	-0.213 (0.485)
Rep. díg. inversa	0.307 (0.308)	0.378 (0.203)	-0.276 (0.361)	-0.159 (0.603)
Cancelamento de letras	0.053 (0.863)	0.416 (0.157)	-0.154 (0.616)	-0.302 (0.315)
Raven	0.462 (0.112)	0.445 (0.127)	-0.346 (0.247)	-0.083 (0.787)
Fig. Complexa de Rey (memória)	-0.129 (0.675)	0.274 (0.365)	-0.169 (0.581)	-0.344 (0.250)
Fig. Complexa de Rey (cópia)	-0.033 (0.914)	-0.227 (0.455)	0.312 (0.299)	0.047 (0.878)
Memória Verbal (WAIS)	-0.067 (0.829)	-0.021 (0.946)	0.140 (0.649)	-0.161 (0.598)
Grooved Pegbord	0.378 (0.203)	0.599 (0.031) *	-0.237 (0.435)	-0.487 (0.092)
MMSE	0.172 (0.573)	0.125 (0.684)	0.190 (0.535)	-0.238 (0.433)
GDS	0.046 (0.881)	0.138 (0.652)	-0.071 (0.818)	-0.043 (0.889)

Os valores representam coeficiente de correlação de Spearman (ρ)

* $p < 0.05$

Por outro lado, no grupo de controlo foram observadas correlações significativas entre variáveis da marcha e todos os resultados de testes cognitivos, como mostrado na Tabela 3.

Tabela 3. Correlação entre as variáveis cognitivas e da marcha: controlos

	Velocidade da marcha	Amplitude do passo	Nº passos por volta	Teste Retropulsão
Stroop	0.067 (0.821)	0.041 (0.889)	-0.182 (0.534)	0.159 (0.586)
Fluência verbal	0.508 (0.063)	0.649 (0.012) *	-0.567 (0.035)*	-0.363 (0.202)
Repetição de dígitos directa	0.624 (0.017)*	0.555 (0.039)*	-0.786(0.001)**	-0.074 (0.802)
Repetição de dígitos inversa	0.792 (0.001)**	0.523 (0.055)	-0.505 (0.066)	-0.501 (0.068)
Cancelamento de letras	0.483 (0.080)	0.509 (0.063)	-0.541(0.046)*	-0.054 (0.854)
Raven	0.695 (0.006)**	0.751 (0.002)**	-0.318 (0.268)	-0.239 (0.411)
Fig. Complexa de Rey (memória)	0.591 (0.026) *	0.736 (0.003)**	-0.627 (0.016)*	-0.117 (0.690)
Fig. Complexa de Rey (cópia)	0.596 (0.025)*	0.484 (0.080)	-0.351 (0.218)	-0.206 (0.480)
Memória Verbal (WAIS)	0.111 (0.704)	0.352 (0.217)	0.008 (0.978)	-0.666 (0.009)**
Grooved Pegbord	0.686 (0.007)**	0.616 (0.019)*	-0.333 (0.245)	-0.162 (0.581)
MMSE	0.067 (0.821)	0.041 (0.889)	-0.182 (0.534)	0.159 (0.586)
GDS	0.508 (0.063)	0.649 (0.012) *	-0.567 (0.035)*	-0.363 (0.202)

Os valores representam coeficiente de correlação de Spearman (ρ). * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Discussão

Perfil de disfunção cognitiva

Os doentes com HPN apresentaram um padrão de disfunção cognitiva global, com diferenças significativas em relação aos controlos em todas as áreas da cognição. Encontrámos alterações atribuíveis à disfunção dos circuitos fronto-estriatais, nomeadamente dificuldades de atenção (cancelamento de letras), sensibilidade aumentada à interferência (teste de Stroop) e memória de trabalho (repetição inversa de dígitos). Enquanto que a perda de memória de trabalho é classicamente atribuída a disfunção do circuito dorso-lateral, alterações na prova de Stroop têm sido associadas em estudos de imagiologia funcional a activação alterada de redes neuronais que incluem o córtex pré-frontal dorso-lateral e cíngulo anterior (226), como já aludido.

Encontrámos também disfunção em provas de função não frontal, incluindo memória verbal e função visuo-espacial. A magnitude das diferenças variou de teste para teste, conforme indicado por diversos níveis de significância e pontuações normalizadas. As diferenças foram mais relevantes no que se refere ao Teste de Grooved Pegboard, que avalia a velocidade psicomotora dos membros superiores, e a cópia da figura complexa de Rey, que avalia funções visuo-construtivas. Isto sugere um perfil de deterioração cognitiva global, com predominância de disfunção visuo-espacial, achados que entram em conflito com a noção geral de que a demência associada à HPN é de tipo fronto-subcortical. Na HPN, a dilatação dos ventrículos laterais não é exclusiva dos cornos frontais, mas afecta também os cornos occipitais. Estudos anteriores mostraram que diferentes padrões de dilatação ventricular podem resultar em diferentes tipos de disfunção cognitiva (255). A compressão de fibras parieto-occipitais, por dilatação dos cornos occipitais, pode resultar numa predominância de disfunção visuo-espacial na HPN. Por outro lado, o teste de cópia da figura complexa de Rey pode ser mais difícil do que os outros testes cognitivos, e representar uma maior carga sobre um desempenho global cognitivo defeituoso. Devemos ainda dizer que nenhum teste cognitivo é exclusivo de uma determinada função cognitiva, e que a mesma função requer

participação de várias regiões do cérebro. A função visuo-construtiva não depende só da activação do córtex parietal, exigindo também a participação de capacidade executiva e integridade das regiões mais anteriores. Neste aspecto, o facto de o desempenho ter sido pior na prova de cópia por memória do que na prova de desenho, sugere que o componente mais alterado seja temporo-parietal, e não frontal. A quarta explicação, poderá ser a coexistência de comorbilidades, como a Doença de Alzheimer ou Demência de Corps de Lewy, sendo que esta última apresenta frequentemente uma predominância de défices visuo-espaciais e também provoca disfunção motora (embora nenhum dos doentes preenchesse os critérios de diagnóstico para esta doença). Têm sido descritos vários casos de HPN que apresentam alterações neuropatológicas típicas de Alzheimer (261).

A divergência em relação a resultados anteriores pode ser explicada por diferentes métodos de amostragem ou a utilização de grupos de controlo diferentes. Alguns estudos não têm grupos de controlo normais (253, 255, 256, 262-264), e noutros a comparação é feita com doentes de Alzheimer (255, 256), em que uma predominância de défices corticais posteriores se espera de antemão. Alguns estudos excluíram doentes HPN que não responderam ao tratamento cirúrgico (253, 254, 262) o que poderia ter eliminado casos com comorbilidades (que se espera responderem menos à derivação ventricular) e casos de doença mais grave. Iddon et al. sugeriram a existência de dois perfis cognitivos na HPN (264), um incluindo doentes com disfunção do lobo frontal isolado, com estadio de doença menos avançado, e outro, de estadio mais avançado e pior resposta ao tratamento, constituído por doentes com disfunção cognitiva global grave.

Relação entre função motora e as variáveis cognitivas

Inesperadamente, não encontrámos qualquer relação significativa entre disfunção cognitiva e da marcha. Isso está em contraste com os achados anteriores, que encontraram uma relação entre défices cognitivos frontais e disfunção de marcha (265), sugerindo uma etiologia comum. Estas diferenças podem ser explicadas pelo perfil diferente de défices cognitivos encontrados nos nossos doentes. A predominância de défices de tipo posterior sugere que

outro mecanismo fisiopatológico, que não a compressão de fibras do lobo frontal, responsável pela disfunção da marcha, pode ser a causa dos défices cognitivos. A existência de mecanismos fisiopatológicos diferentes pode por sua vez esta na origem da diferença da resposta destes dois sintomas á derivação ventricular, encontrada em alguns estudos.

A única variável que apresentou correlação significativa com variáveis da marcha foi o Teste de Grooved Pegboard, que mede a velocidade psicomotora dos membros superiores. Como dissemos anteriormente, este foi um dos testes em relação ao qual a diferença com o grupo de controlo foi mais significativa. Este resultado está de acordo com os estudos de Tsakanikas (266) e Nowak et al. (267), e com estudos que detectaram a existência de sinais extra-piramidais nos doentes com HPN (20), revelando que a disfunção motora nesta síndrome é um fenómeno generalizado e não exclusivo dos membros inferiores.

A dissociação entre os resultados da avaliação cognitiva e motora em doentes com HPN é colocada em destaque pela correlação significativa entre a marcha e cognição e estado afetivo nos controlos. Estes últimos achados estão de acordo com estudos realizados em idosos saudáveis (268), em que foi encontrada relação entre o desempenho de marcha, equilíbrio e capacidades cognitivas e afetivas, o que sugere que a marcha exige a participação de funções mentais superiores, importantes para o controlo executivo, tomada de decisões, navegação visuo-espacial e avaliação afectiva do risco.

Conclusões

Os resultados sugerem um perfil amplo de disfunção cognitiva na HPN, afectando funções anteriores, bem como posteriores. Estadio mais avançado da doença, comorbilidade com causas degenerativas de demência ou diferenças no tamanho relativo da dilatação dos cornos anteriores e posteriores dos ventrículos laterais poderá explicar a predominância de défices visuo-espaciais, o que sugere que estas variáveis devem ser levadas em conta na investigação. A falta de relação significativa entre a marcha e disfunção cognitiva sugere a existência de diferentes mecanismos fisiopatológicos.

3.3 Hidrocefalia de Pressão Normal: diferenças entre a evolução cognitiva e motora

Introdução

Como referido atrás, uma das principais dificuldades no tratamento da HPN reside em perceber o modo da evolução da doença e prever os efeitos do tratamento. Os elementos da tríade sindrômica parecem evoluir de forma diferente, apresentando resposta diferente ao tratamento. Por outro lado, pouco é conhecido sobre a história natural da doença, isto é, sobre a evolução dos sintomas sem tratamento cirúrgico, pois a investigação tem sido principalmente motivada pela necessidade de encontrar candidatos adequados para a cirurgia de derivação e apenas estes têm sido investigados. Esta informação pode ser valiosa, porém, para planear o acompanhamento dos doentes que não têm indicação para tratamento cirúrgico ou que recusam a intervenção quando proposta.

O trabalho apresentado atrás fazia uma análise quantitativa, de correlação entre variáveis cognitivas e motoras, mediante o estudo transversal de um grupo de doentes. Uma análise longitudinal poderá ser útil para complementar estes dados e fornecer informação quanto a factores de prognóstico. Neste trabalho, os nossos objectivos foram investigar os factores associados à progressão cognitiva e motora de uma coorte de doentes com HPN, constituída por doentes que foram submetidos a cirurgia (factores preditivos de resposta à terapêutica) e doentes que não foram intervencionados (estudo da história natural da doença). A coorte foi avaliada longitudinalmente, por técnicas clínicas e imagiológicas semi-quantitativas.

Métodos

1.Participantes:

Os doentes foram diagnosticados e recrutados como descrito nos estudos anteriores.

2.Descrição dos procedimentos realizados.

Os doentes foram incluídos num protocolo de estudo projectado para prever a resposta à derivação, de modo a orientar a decisão terapêutica. A terapêutica final foi baseada na decisão conjunta do neurologista, doentes e familiares, após discussão dos riscos e benefícios para cada caso individual. A decisão foi, portanto, adaptada a cada situação e não orientada por directrizes homogêneas. Foram incluídos 35 doentes, mas nem todos os doentes realizaram a bateria completa de avaliações (especificado abaixo).

3. Protocolo do estudo:

Os doentes foram avaliados em dois momentos diferentes (T0 e T1). O tempo entre as avaliações variou de doente para doente (intervalo de 1 a 9 anos), mas não foi nunca inferior a 1 ano. Foram registrados os sintomas da tríade, o primeiro sintoma da tríade, a idade à altura de inclusão no estudo, a idade de início e duração dos sintomas e o tempo (em anos) entre T0 e T1. O resultado da avaliação com o MMSE em T0 estava disponível em 31 doentes. Trinta e um doentes completaram o protocolo de avaliação da marcha descrito nos estudos anteriores, incluindo prova cronometrada de marcha (antes e após PL) e determinação das características da marcha segundo as definições de Jankovic. Foi realizada Ressonância Magnética cerebral em todos os doentes, para confirmar critérios imagiológicos para HPN e avaliar a presença de lesões da substância branca (LSB). Para efeitos de análise estatística, os doentes foram classificados de acordo com a presença/ausência de pelo menos uma lesão, independentemente da(s) região(ões) afectadas. A avaliação por Ressonância Magnética foi complementada em 20 doentes com a determinação do volume de LCR sistólico aqueductal. Os valores superiores a

42 µl por segundo foram considerados como podendo corresponder a um resultado favorável após cirurgia (269). Registámos os factores de risco vasculares cerebrais (FRCV), definidos como indicado no estudo acima. Realizámos uma classificação qualitativa da disfunção cognitiva e da marcha, em ambos os momentos de avaliação:

Marcha - 1. Normal, 2. Disfunção da marcha percebida pelo doente, o médico ou o cuidador, mas sem perda de autonomia (sem necessidade de apoios de marcha ou ajuda de terceira pessoa), 3. Necessidade de apoio para caminhar (perda de autonomia para a marcha) 4. Acamado; Cognição - 1. Normal; 2. Disfunção cognitiva percebida pelo doente, médico ou cuidador, mas sem critérios para demência (de acordo com os critérios da DSM-IV), 3. Demência de acordo com os critérios da DSM-IV (65).

Um *resultado favorável* (versus *desfavorável*) em T1 foi definido como manutenção de estado normal ou melhoria do estado disfuncional prévio (e.g. - progressão de 3. *Necessidade de apoio para caminhar* para 2. *Disfunção da marcha percebida pelo doente, o médico ou o cuidador, mas sem perda de autonomia para a marcha*).

4. Métodos estatísticos

Para fins estatísticos, as variáveis contínuas foram dicotomizadas. A relação entre cada variável em T0 e o estado cognitivo e da marcha em T1 foi avaliada pelo teste de qui-quadrado, tanto globalmente como em separado, de acordo com o tratamento (cirúrgico vs. não cirúrgico).

Resultados

Foram incluídos 35 doentes, 21 do sexo masculino. A média de idades em T0 foi de 74.5 ± 6.29 . A idade de início dos sintomas foi de 71.7 ± 6.86 . O intervalo de tempo médio entre T0 e T1 foi de 3.1 ± 1.96 anos (intervalo de 1 a 9). A frequência em T0 dos diversos sintomas da tríade foi: marcha somente - 11, marcha e cognição - 6, marcha e incontinência urinária - 4, todos os sintomas - 14. O primeiro sintoma da tríade foi: marcha em 23 doentes, cognição em 3, mais do que um sintoma simultaneamente em 9. A variação T0/T1 na disfunção da marcha foi: normal 2/5; disfunção da marcha, mas autónoma 18/7; perda de autonomia 11/17; acamado 3/6. Em relação à disfunção cognitiva, a variação foi: normal 11/7; disfunção cognitiva 12/11; demência 11/17. Treze doentes foram submetidos a cirurgia. (Nove outros foram propostos para a cirurgia, mas recusaram). Dez doentes foram submetidos a derivação ventrículo-peritoneal, 7 com válvulas de fluxo e 3 com válvulas programáveis. Três doentes foram submetidos a ventriculostomia. (Para fins de análise estatística os diferentes procedimentos cirúrgicos serão considerados como um só). O resultado da evolução cognitiva e da marcha foi considerado favorável em 9 e 5 doentes, respectivamente.

A Tabela 1. mostra a comparação entre os doentes com resultado favorável e os doentes com resultado desfavorável em relação à disfunção da marcha.

Tabela 1. Progressão da disfunção da marcha (global)

35 doentes	Favorável (n=5)	Desfavorável (n=30)	<i>p</i>
Idade em T0 (<70y)	5 (100)	2 (7)	<0.00001*****
Idade de início (<70y)	5 (100)	7 (23)	0.002***
Tempo T 0 a T1 (<3 anos)	4 (80)	15 (50)	0.347
Duração (< 3 anos)	5 (100)	19 (63)	0.157
Primeiro sintomas (marcha vs. cognição)	3 (60)	19 (63)	1.000
Tríade completa em T0	1 (20)	13 (43)	0.627
MMSE (normal vs anormal) (n=31, 4 vs 27) a)	3 (75)	11 (41)	0.304
FRCV (pelo menos 1 vs. 0)	1 (20)	25 (83)	0.010*
LSB (pelo menos 1 vs. 0)	0	20 (67)	0.009**
Cirurgia	5 (100)	8 (27)	0.004***
Resposta a PL (n=31, 5 vs. 26) a)	4 (80)	22 (85)	1.000
VS LCR (>42 µl) (n=20, 3 vs. 17) a)	2 (67)	15 (89)	0.404

Os valores representam número de doentes (percentagem). ***** $p < 0.0005$; *** $p < 0.005$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$. a) Os dados referentes a estas variáveis não estavam disponíveis em todos os doentes.. O número total de doentes (n=...) e o número de doentes com resultado favorável e desfavorável (... Vs...) estão indicados a seguir ao nome de cada uma destas variáveis. FRCV – factores de risco cerebrovasculares. LSB – lesões da substância branca. VS LCR - volume sistólico aqueductal

Idade de início mais precoce, idade mais jovem em T0 e realização de cirurgia de derivação foram significativamente mais frequentes em doentes com resultado favorável. A presença de FRCV e de LSB foi significativamente mais frequente em doentes com evolução desfavorável. Não encontramos associações significativas entre um resultado cognitivo favorável e qualquer dos factores estudados, embora houvesse uma tendência ($0.05 < p < 0.1$) no que se refere à cirurgia de derivação, como mostrado na tabela 2.

Tabela 2. Progressão da disfunção cognitiva (global)

35 doentes	Favorável (n=9)	Desfavorável (n=36)	p
Idade em T0 (<70y)	4 (44)	8 (22)	0.361
Idade de início (<70y)	3 (33)	4 (11)	0.340
Tempo T 0 a T1 (<3 anos)	5 (56)	14 (39)	0.619
Duração (< 3 anos)	3 (33)	17 (47)	0.129
Primeiro sintomas (marcha vs. cognição)	8 (89)	14 (39)	0.109
Tríade completa em T0	1 (11)	12 (33)	0.262
MMSE (normal vs. anormal) (n=31, 4 vs. 27) a)	2 (22)	12 (33)	0.240
FRCV (pelo menos 1 vs. 0)	6 (67)	20 (56)	0.665
LSB (pelo menos 1 vs. 0)	3 (33)	17 (47)	0.129
Cirurgia	6 (67)	7 (19)	0.050
Resposta a PL (n=31, 7 vs. 24) a)	6 (86)	20 (83)	1.000
VS LCR (>42 µl) (n=20, 5 vs. 15) a)	5 (100)	12 (80)	0.539

Os valores representam número de doentes (percentagem). a) Os dados referentes a estas variáveis não estavam disponíveis em todos os doentes.. O número total de doentes (n=...) e o número de doentes com resultado favorável e desfavorável (...Vs....) estão indicados a seguir ao nome de cada uma destas variáveis. FRCV – factores de risco cerebrovasculares. LSB – lesões da substância branca. VS LCR - volume sistólico aqueductal

Nos doentes submetidos a cirurgia, foi encontrada relação significativa entre um resultado favorável na função motora e idade mais precoce em T0 e ausência de FRCV. O mesmo aconteceu, ao nível de tendência, em relação a ausência de LSB, idade de início dos sintomas mais precoce, duração de doença menor, e menor tempo entre as avaliações. Neste grupo, a evolução da função cognitiva não se encontrava significativamente relacionada com qualquer dos factores estudados (Tabela 3).

Tabela 3. Progressão na disfunção da marcha e cognição nos doentes submetidos a cirurgia (n=13).

13 doentes	Marcha: Favorável (n=5)	Marcha: Desfavorável (n=8)	p	Cognição: Favorável (n=6)	Cognição: Desfavorável (n=7)	p
Idade em T0 (<70a)	5 (100)	1 (13)	0.005**	3 (50)	3 (43)	1.000
Idade de início (<70y)	5 (100)	3 (38)	0.075	3 (50)	5 (71)	0.592
T0 a T1 (<3 anos)	5 (100)	3 (38)	0.075	5 (83)	3 (43)	0.256
Duração (< 3 anos)	5 (100)	4 (50)	0.086	6 (100)	3 (43)	0.266
Primeiro sintomas (marcha vs. cognição)	3 (60)	7 (88)	0.580	6 (100)	4 (57)	0.559
Triade completa em T0	1 (20)	4 (50)	0.565	2 (33)	3 (43)	1.000
MMSE (normal vs. anormal) (n=31, 4 vs. 27) a)	3 (60)	2 (25)	0.222	2 (33)	3 (43)	1.000
FRCV (pelo menos 1 vs. 0)	1 (20)	7 (88)	0.032*	3 (50)	5 (71)	0.592
LSB (pelo menos 1 vs. 0)	0	5 (63)	0.075	1 (17)	4 (57)	0.266
Cirurgia	4 (80)	7 (88)	0.417	4 (67)	7 (100)	0.417
Resposta a PL (n=12, 5 vs. 7) a)	2 (40)	5 (71)	0.375	4 (80)	7 (100)	1.000
VS LCR (n=8, 3 vs. 5)	2 (67)	5 (100)	0.375	4 (67)	3 (60)	1.000

Os valores representam número de doentes (percentagem). a) Os dados referentes a estas variáveis não estavam disponíveis em todos os doentes. O número total de doentes (n=...) e o número de doentes com resultado favorável e desfavorável (...vs....) estão indicados a seguir ao nome de cada uma destas variáveis. FRCV – factores de risco cerebrovasculares. LSB – lesões da substância branca. VS LCR - volume sistólico aqueductal. * p<0.05

Em relação ao distúrbio da marcha, todos os doentes não submetidos a cirurgia de derivação agravaram ou mantiveram o estado de doença prévio (definido como um resultado desfavorável). Para avaliar melhor a história natural da doença, dividimos este grupo entre aqueles que mantiveram o estado, mesmo se não normal, e os que apresentaram pior estado motor em T1. Mais tempo entre T0 e T1 encontrava-se significativamente associado a pior estado motor (p = 0.012). As LSB foram mais frequentes em doentes que

pioraram, com uma diferença que quase alcançou significância estatística ($p = 0.069$). A disfunção cognitiva, medida pelo MMSE, foi significativamente menos frequente nos doentes em que o estado motor se agravou ($p = 0.010$). As características de marcha, como definido pela Jankovic et al, não estavam significativamente relacionadas com o desfecho cognitivo ou motor, quer na coorte total quer no subgrupo de doentes que foi submetido a cirurgia (resultados não mostrados).

As variáveis LSB, FRCV e idade não se encontravam relacionados entre si, de acordo com a análise de Qui-quadrado.

Discussão

A evolução dos doentes com HPN foi altamente variável e diferente se considerarmos a disfunção cognitiva ou os distúrbios da marcha.

Factores associados a uma evolução desfavorável da marcha.

Os doentes que evoluíram favoravelmente em relação à disfunção da marcha encontravam-se todos incluídos no grupo de tratamento cirúrgico. Para além disso, um intervalo de tempo maior entre as avaliações estava relacionado com progressão desfavorável no grupo não operado. Isto sugere que a disfunção da marcha na HPN é em grande parte uma condição irreversível, que tende a piorar com o tempo se não for tratada. O tratamento cirúrgico, no entanto, mostrou-se benéfico em menos de metade dos doentes, lembrando a necessidade de uma selecção cuidadosa dos casos cirúrgicos. Idade mais avançada no momento da primeira avaliação e a presença de FRCV encontravam-se associados com resultado desfavorável em doentes operados. Encontrámos também relação significativa entre a presença de LSB

e resultado desfavorável, quer na coorte completa, quer, a nível de tendência ($p < 0.1$), no grupo de doentes operados. A idade mais avançada tem sido relatada como factor de prognóstico negativo em alguns (269), mas não em todos os estudos (270, 271). A relação entre a doença cerebrovascular e a HPN foi também mencionada em trabalhos anteriores. No trabalho anteriormente apresentado, mostrámos uma relação inversa entre a presença de LSB e a recuperação da marcha após PL, sugerindo que estas podem impedir a recuperação após a cirurgia de derivação. Outros estudos sugeriram que as LSB são factores de pior prognóstico após derivação (272-275,). No entanto, alguns autores têm sugerido que as LSB não devem contra-indicar a cirurgia de derivação, por si só, pois alguns doentes podem obter benefícios mesmo se apresentarem LSB (272). Isto não é corroborado pelo nosso estudo, no qual nenhum dos doentes com LSB teve resultado favorável. Assim, os nossos resultados indicam que a presença de idade avançada, LSB e de FRCV podem constituir factores preditivos de piores resultado e devem ser ponderados como factores negativos na decisão de tratamento cirúrgico. Como já referido, nos doentes com leucoaraiose, parece existir uma relação significativa entre FRCV, idade, e LSB. Não encontramos nenhuma relação entre essas variáveis, quer em doentes operados quer em doentes não operados. Isto sugere que estes factores podem ter uma influência independente sobre a fisiopatologia da HPN, actuando por meio de mecanismos diferentes, como aliás sugerido, por outros métodos, no estudo descrito acima.

Factores com influência na evolução da disfunção cognitiva

Ao contrário do que verificámos com a evolução da marcha, a evolução da disfunção cognitiva não se encontrava relacionada com qualquer das variáveis estudadas, excepto em relação ao tratamento cirúrgico, e somente ao nível de tendência. Esta discrepância poderá ser explicada por diferenças nos mecanismos fisiopatológicos que provocam os dois tipos de sintomas. No que diz respeito à influência das LSB, a diferença pode ser causada pela

localização das lesões, não avaliada neste estudo, o qual poderia ter sido mais prejudicial para a marcha do que para a cognição. A resposta menos marcada à terapêutica cirúrgica, já relatada em estudos anteriores (251, 252) pode ser explicada pela concorrência de comorbilidade degenerativas, como a Doença de Alzheimer, cujas alterações neuropatológicas têm sido encontradas em doentes com HPN, cujos sintomas cognitivos não melhoraram após tratamento cirúrgico (261). A maior frequência de disfunção cognitiva em doentes cuja marcha não piorou também poderia ser interpretada como sugerindo que a deterioração cognitiva e motora podem sofrer evolução diferente e, possivelmente, divergente. A presença de doentes em que ocorreu melhoria espontânea (sem cirurgia) do estado cognitivo, poderá ter contribuído para a relação pouco significativa entre a cirurgia e a evolução dos sintomas cognitivos e sugere que a deterioração cognitiva progressiva não é obrigatória na HPN. A melhoria da função cognitiva em alguns doentes leva a pensar que poderá haver flutuações no estado cognitivo dos doentes inerentes à fisiopatologia da doença (explicadas, eventualmente, por alterações na pressão intracraniana ao longo do tempo). Outra explicação possível será a existência de intercorrência médica ou metabólica não detectada à altura da avaliação, ou patologia psiquiátrica (ex. depressão), que pudessem ter perturbado as funções cognitivas e cujo tratamento subsequente levasse ao restabelecimento das mesmas.

Factores sem relação significativa com a progressão dos sintomas

Alguns dos factores descritos em outras investigações como podendo ter um valor preditivo na evolução da HPN, não se mostraram relacionados significativamente com o resultado cognitivo e/ou motor no nosso estudo. A resposta positiva à PL evacuadora tem sido considerada como um sinal de reversibilidade dos sintomas, ou seja, de que a doença se encontra ainda nos primeiros estadios de deterioração (19). Isto poderia significar que os doentes que respondem favoravelmente PL poderiam ter menor probabilidade de deterioração. Este não foi o caso no nosso estudo, já que a progressão dos sintomas motores não se encontrava relacionada com a melhoria induzida pela

PL. A resposta à PL também não se encontrava significativamente relacionada com o resultado da cirurgia, o que argumenta contra os estudos que sugeriram que este procedimento poderia ter um valor preditivo positivo alto no que respeita à resposta terapêutica (19, 276). Contudo, devemos referir que é prática comum no nosso Departamento não propor cirurgia de derivação a doentes que não respondem à PL evacuadora, o que poderá ter enviesado os resultados do nosso estudo. (Na verdade, apenas um doente submetido a cirurgia de derivação teve um resultado negativo na PL). A relevância do aumento do volume sistólico aqueductal de LCR na avaliação da HPN é controversa. Estudos preliminares sugeriram que um fluxo hiperdinâmico no aqueduto de Sylvius poderia ser indicativo da reversibilidade dos sintomas após derivação (269). Estudos posteriores não foram tão consistentes em relação a este ponto (277), concordando com os resultados do nosso estudo. Outras variáveis clínicas foram consideradas noutros estudos como úteis na previsão dos resultados da cirurgia, como sejam a presença de disfunção marcha como o principal sintoma da tríade (278), presença da tríade completa (279) e maior duração dos sintomas (278, 279). Os resultados do nosso estudo também não estão de acordo com os destes outros trabalhos.

Limitações do estudo

A limitação principal deste estudo é a variabilidade de tempo entre as avaliações (de T0 para T1) de doente para doente. Devemos dizer, no entanto, que essa variável foi incluída na análise de dados, e não parece ter tido uma influência relevante nos resultados. Além disso, o número relativamente pequeno de doentes não permite utilizar testes com mais poder estatístico do que o Qui-quadrado, impedindo uma análise multivariada. Os doentes foram submetidos a diferentes procedimentos cirúrgicos (ventriculostomia, derivação ventrículo-peritoneal, etc.) que podem ter influenciado os resultados da investigação. Por fim, a análise respeitante à influência das LSB peca por ter levado em conta apenas a presença de lesões, e não a quantidade e a localização das mesmas.

Discussão final

O conjunto de trabalhos apresentado cobre um espectro alargado de alterações cognitivas, motoras e comportamentais em patologias que têm em comum a afecção do sistema compreendido pelos gânglios da base, lobo pré-frontal e as vias da substância branca que unem estas regiões. A interpretação dos dados obtidos depende, em parte, do contexto médico em que foram obtidos, reflectindo o cenário clínico/assistencial real. Contribuem, também por isso mesmo, para dar resposta a questões clínicas específicas. Existem, adicionalmente, alguns vectores comuns aos vários trabalhos, que permitem discuti-los mediante um modelo teórico partilhado, com centro na disfunção fronto-estriatal, e estendendo-se depois a outros sistemas neuronais, consoante a fisiopatologia própria de cada doença. Como previsto na Introdução, tendo em conta a ligação entre os diversos circuitos fronto-estriatais, verifica-se uma relação estreita entre sintomas motores e cognitivos, que no entanto varia consideravelmente, de acordo com o substrato fisiopatológico próprio a cada doença, permitindo perspectivas diferentes do funcionamento dos circuitos fronto-estriatais e das estruturas cerebrais que com eles se relacionam.

A patologia cujo substrato parece ser mais exclusivamente fronto-estriatal são as Distonias Primárias, como aliás seria de esperar tendo em conta a escassez de alterações estruturais associadas à doença. É também este o grupo em que as alterações cognitivas parecem mais subtis, face à predominância de sintomas motores. A nossa investigação neste campo, permitiu distinguir a existência de defeitos de função executiva, envolvendo principalmente a dificuldade na mudança de *set* cognitivo, tarefa primordial do sistema fronto-estriatal. Existe assim um problema de perseveração cognitiva, que parece espelhar a perseveração motora característica da doença. Apurámos também uma possível relação entre o desempenho em testes cronometrados e a gravidade dos sintomas motores, fruto quiçá de uma dificuldade comum na velocidade de processamento de informação (ou seja, uma relação entre bradipsiquismo e bradicinésia).

Na Doença de Parkinson, o espectro de alterações clínicas alastra-se, de acordo com o conjunto bem mais extenso de alterações neuropatológicas, que sabemos envolverem não só o eixo nigro-estriatal, e as suas relações com o lobo frontal, como várias outras estruturas corticais e do tronco cerebral, incluindo os sistemas neurotransmissores serotoninérgico e noradrenérgico e os núcleos produtores de acetilcolina. Várias destas estruturas, responsáveis pela cognição e comportamento, são atingidas antes do processo degenerativo alcançar a substância nigra, o que justifica a especial incidência do nosso estudo nas fases iniciais da doença. Os dados por nós obtidos em doentes com Doença de Parkinson são ilustrativos da disfunção dos circuitos fronto-estriatais. Encontrámos um predomínio de disfunção cognitiva de tipo frontal logo nas fases iniciais da doença, afectando os circuitos dorso-lateral e cíngulo anterior. No entanto, os doentes não estavam isentos de défices cognitivos relacionados com regiões corticais posteriores responsáveis pela memória e função visuo-construtiva. A relação entre os sintomas cognitivos e motores é complexa. Verificámos, como em outros estudos, que é o fenótipo não tremorígeno que está correlacionado com os sintomas não motores. Para além disso, alterações motoras parecem estabelecer relações diferenciadas com os diversos sintomas não motores. Se as alterações da marcha e equilíbrio parecem ser factores preditivos apenas de demência, a rigidez e a bradicinésia aparentam ter relação tanto com a progressão da disfunção frontal como com o aparecimento de demência, o que poderá ter a ver com o atingimento de diferentes sistemas de neurotransmissores (dopamina versus acetilcolina). Por outro lado, foi a bradicinésia, que apresenta uma relação mais significativa com o eixo dopaminérgico e o sistema fronto-estriatal, o sintoma que melhor se relacionou com a presença de RBD, outro sintoma não motor que os nossos trabalhos confirmaram como frequente nas fases iniciais da doença e cuja relação com o défice dopaminérgico tem sido apontada por vários estudos. Também encontrámos, nos trabalhos dedicados à Doença de Parkinson, uma prevalência aumentada de sintomas psiquiátricos, ainda que em relação a estes não fosse aparente uma associação significativa com os sintomas motores. Alguns destes sintomas, como os Sintomas Obsessivo Compulsivos, também frequentes nas Distonias Primárias, e as Perturbações do Controlo do Impulso, poderão ter origem na disfunção dos circuitos fronto-

estriatais, enquanto outros, como as alucinações visuais, estarão provavelmente relacionados com disfunção do sistema límbico ou padrões particulares de atrofia cortical.

O estudo comparativo entre estes doentes e os doentes com Hidrocefalia de Pressão Normal, e os estudos sobre a variação das características da marcha após PL evacuadora, mostram um padrão de desconexão fronto-estriatal e bem assim a dificuldade em separar a contribuição relativa dos pólos frontal e basal do circuito motor, fruto de uma interpenetração funcional que faz com que as duas doenças apresentem, no que à marcha diz respeito, um padrão muito semelhante, resultado de uma mistura de sintomas frontais e de sintomas teoricamente relacionáveis com os gânglios da base.

A imagem que sobressai do conjunto de estudos realizados na Hidrocefalia de Pressão Normal apresenta-se, para nós, como a mais inesperada, principalmente no que diz respeito à avaliação das funções cognitivas. Se por um lado as alterações da marcha apresentam um padrão que podemos referenciar ao sistema fronto-estriatal, as alterações cognitivas apresentam um padrão mais vasto, difuso. Esta divergência entre disfunção cognitiva e motora é patente na predominância de défices não frontais na avaliação cognitiva, na ausência de correlação significativa entre sintomas da marcha e sintomas cognitivos, e bem assim na diferente evolução destes sintomas no estudo longitudinal. A dissociação entre marcha e cognição pode ser devida a uma diferença real nos mecanismos fisiopatológicos da síndrome ou à sobreposição com doenças neurodegenerativas.

Interpretação dos dados segundo dois esquemas complementares

Nas figuras que a seguir apresentamos, pretendemos reunir os dados obtidos nos diferentes trabalhos, apresentando-os sob duas perspectivas diferentes. Note-se que referimos apenas as interpretações sugeridas pelos nossos dados e não todas as que constam da literatura referente ao tema (por exemplo, não referimos os sintomas psiquiátricos que têm sido encontrados

com frequência nas Distonias Primárias, nem exploramos os sintomas de apatia descritos na Doença de Parkinson).

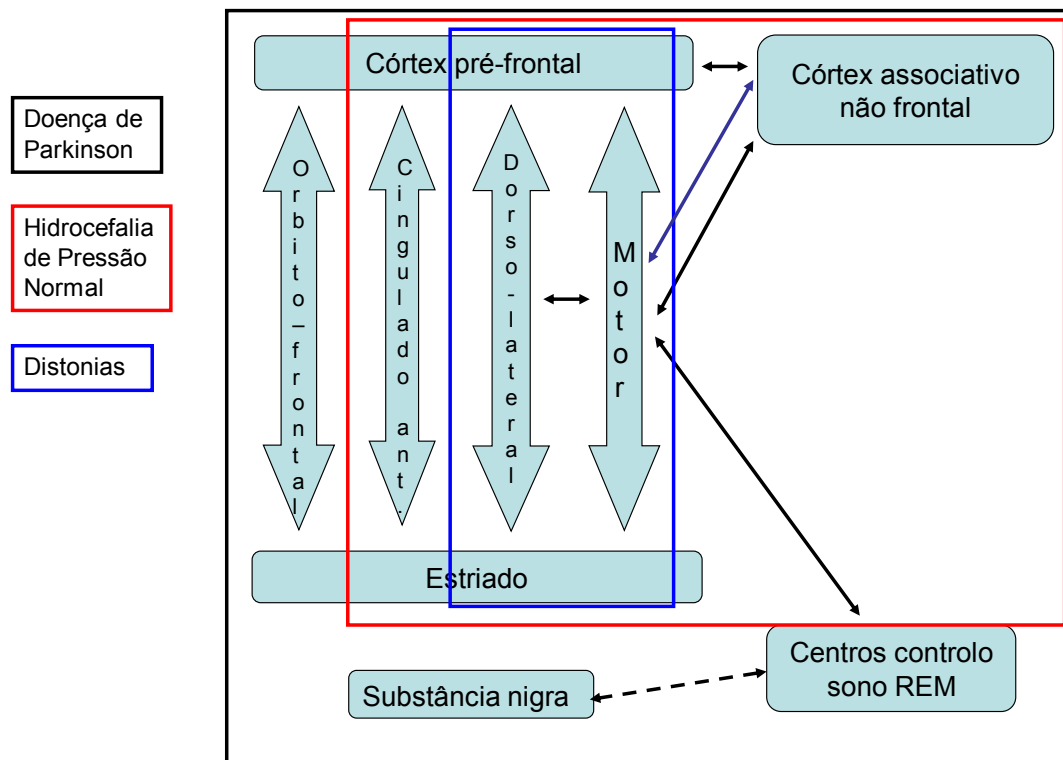
A figura 1. resume os principais achados dos trabalhos apresentados na tese, usando como referência os circuitos envolvidos. Mostramos as funções teoricamente atribuídas a cada uma dos circuitos/regiões, as doenças em que encontrámos disfunção atribuível aos mesmos e as alterações encontradas nos testes e escalas por nós utilizados. O circuito motor encontrava-se alterado nas três doenças do movimento, manifestando-se pelos sintomas motores que as definem. O circuito dorso-lateral encontrava-se afectado nas três doenças, conforme demonstrado em vários testes neuropsicológicos que envolvem memória de trabalho, abstracção verbal e flexibilidade mental. Foi encontrada disfunção do circuito órbito-frontal, sugerida pela presença de sintomas obsessivo-compulsivos na Doença de Parkinson. Podemos, em teoria, atribuir também à disfunção do circuito órbito-frontal a presença de perturbação do controlo do impulso na Doença de Parkinson. A incapacidade de focar a atenção face a estímulos contraditórios, demonstrada por pior desempenho na prova de Stroop e em sub-testes da FAB, poderá sugerir disfunção do circuito cingulado anterior na Hidrocefalia de Pressão Normal e na Doença de Parkinson, respectivamente. Foi encontrada disfunção cognitiva não frontal tanto em doentes com Doença de Parkinson como em doentes com Hidrocefalia de Pressão Normal. A presença de alucinações poderá também estar em relação com alteração de estruturas corticais não frontais na Doença de Parkinson, conforme sugerido pela relação entre a presença de alucinações e a evolução para demência neste grupo. O mesmo se poderá dizer em relação à depressão, que se encontrava relacionada com o desempenho em provas cognitivas de função não frontal. A presença de RBD na Doença de Parkinson é comumente considerada como sinal de lesão dos circuitos complexos que regulam a actividade cognitiva durante o sono REM e a atonia muscular própria deste estado – os resultados do nosso trabalho sugerem uma relação entre esta parassónia e sintomas motores que dependem do funcionamento da substância nigra.

Figura 1.



A figura 2. resume os principais achados dos trabalhos apresentados na tese, usando como referência as doenças estudadas. Mostramos as estruturas e circuitos afectados em cada doença do movimento e as relações entre eles. Os rectângulos coloridos mostram as áreas afectadas nas três doenças estudadas. Os elementos a azul claro representam as estruturas e circuitos implicados. As setas coloridas pretendem representar as relações entre os circuitos e estruturas. Em relação às Distonias Primárias, representadas por quadrado azul, os nossos resultados sugerem disfunção do circuito dorso-lateral, manifestada por dificuldades na mudança de set cognitivo, bem como uma potencial relação entre o circuito motor e um estado de hipoactivação cortical, nomeadamente entre os resultados das provas cronometradas e a intensidade dos movimentos distónicos (relação entre bradifrenia e bradycinésia). Nos doentes com Doença de Parkinson, representada a negro, encontrámos sinais de disfunção dos três circuitos não motores, responsáveis por defeitos em provas de função frontal e sintomas psiquiátricos (sintomas obsessivo-compulsivos e perturbação do controlo do impulso). Foram ainda encontrados resultados sugestivos de disfunção de estruturas corticais posteriores, bem como das estruturas responsáveis pelo controlo do sono REM. Os resultados das provas de função cognitiva frontal encontravam-se relacionados com as provas de função não frontal e ambas, de modo diferente, com o circuito motor. Os sintomas de RBD, encontravam-se relacionados com a função motora, sendo aparente em relação à última uma ligação específica com a bradycinésia, e, putativamente, com a substância nigra. Na Hidrocefalia de Pressão Normal, representada a vermelho, encontrámos sinais não só de disfunção do circuito dorso-lateral e do circuito cingulado anterior, conforme demonstrado pelo mau desempenho nas várias provas de função frontal, como também de regiões corticais posteriores, responsáveis por defeitos de memória verbal e função visuo-espacial.

Figura 2.



Representatividade dos resultados, repercussões na prática clínica e direcções futuras

Os doentes incluídos nos diversos estudos foram recrutados consecutivamente a partir da consulta externa, pelo que são representativos da população de doentes de um hospital terciário. Consideramos que os resultados poderão ser aplicados à população geral, com algumas ressalvas. Os estudos tiveram base clínica, e não epidemiológica, o que pode ter levado a exclusão de casos menos graves, ou com mais dificuldades de acesso aos cuidados de um hospital terciário. A inclusão de doentes com patologia neurodegenerativa nos estudos sobre a HPN e a média etária dos doentes com DP, ligeiramente superior ao que costuma ser encontrado nas fases

iniciais da doença de Parkinson, podem ter também constituído enviesamentos. Os doentes foram avaliados por observadores treinados e desconhecedores dos resultados das avaliações realizadas pelos outros elementos da equipa e, sempre que possível, da classificação diagnóstica. Utilizámos escalas validadas e universalmente utilizadas nos respectivos campos de conhecimento. Pensamos que a metodologia utilizada terá evitado enviesamentos, permitindo que outros investigadores possam reproduzir estes resultados. Devemos, no entanto, referir algumas limitações metodológicas: em relação às Distonias, a não utilização de escalas de incapacidade limita a determinação do impacto real das alterações cognitivas encontradas; no que se refere à Doença de Parkinson, a utilidade dos testes cognitivos de aplicação rápida poderia ter sido validada face a bateria neuropsicológica detalhada, que também teria sido útil nos estudos sobre patologia psiquiátrica e RBD, sendo que teria sido útil a confirmação deste último diagnóstico por polissonografia; no estudo longitudinal feito em doentes com HPN, a análise apenas qualitativa poderá não ter espelhado com o detalhe desejado a evolução clínica dos doentes.

Consideramos que os dados obtidos no presente trabalho poderão contribuir para um melhor esclarecimento de algumas questões clínicas relacionadas com as doenças do movimento e bem assim servir de ponto de partida para investigações que pretendam aprofundar estes temas.

Com o progressivo desenvolvimento da cirurgia de estimulação cerebral profunda, que é já uma opção terapêutica satisfatória para formas específicas de distonia, torna-se necessário determinar com segurança os efeitos secundários desta técnica, nomeadamente em relação a sequelas cognitivas e comportamentais, como se fez de forma mais alargada em relação à Doença de Parkinson. A presença de defeitos de tipo executivo nos doentes com Distonia Primária, como indicado no nosso trabalho, deverá ser levada em conta nos protocolos de avaliação pré-cirúrgica, e poderá servir de base para investigações mais detalhadas, que utilizem amostras maiores, baterias neuropsicológicas alargadas e técnicas de correlação anátomo-funcional.

No que respeita à Doença de Parkinson, os nossos trabalhos sugerem que os sintomas não motores são detectáveis em fases precoces da doença, estabelecendo relações significativas com os sintomas motores e

representando factores de prognóstico informativos. A detecção precoce destes sintomas tem um duplo valor. Por um lado, será importante tratar estas manifestações, pela influência que têm, *de per se*, na vida dos doentes, dirigindo os nossos esforços terapêuticos para alvos como as perturbações do sono, as alucinações, a depressão, a ansiedade, os sintomas obsessivo-compulsivos, as perturbações do controlo do impulso e a disfunção cognitiva, que nas fases iniciais será sobretudo de tipo executivo. Por outro lado, o componente longitudinal dos nossos estudos mostra que pelo menos alguns destes sintomas terão um valor preditivo. A detecção precoce de alucinações, o rastreio com testes cognitivos de aplicação rápida e a avaliação de alguns sintomas motores não tremorígenos poderão ser úteis para prever a demência, um das complicações mais incapacitantes da doença; a presença de perturbação do comportamento do sono REM parece, por sua vez, ser um factor preditivo para declínio motor. O aumento da dimensão das amostras, o prolongamento do tempo de seguimento e a utilização de técnicas de neurofisiologia poderão ser úteis para um melhor esclarecimento destes achados.

Na Hidrocefalia de Pressão Normal, os defeitos cognitivos e motores parecem ter um comportamento diferente. Os nossos trabalhos sugerem que embora as alterações motoras aparentem seguir um padrão sugestivo de desconexão fronto-estriatal, potencialmente reversível com a normalização do defeito de absorção de LCR, as alterações cognitivas poderão ser causadas por um padrão lesional mais vasto. A avaliação destes doentes e a previsão do efeito terapêutico deverão ter em conta o carácter não especificamente executivo da demência e uma possível pior resposta à cirurgia de derivação. Estudos posteriores deverão ser capazes de definir marcadores diagnósticos mais específicos e contar com comorbilidades neurodegenerativas que as técnicas actuais não permitem excluir ainda com segurança.

Em conclusão, os resultados dos trabalhos aqui discutidos, indicam uma relação significativa entre o circuito fronto-estriatal motor e estruturas implicadas nas funções cognitivas e comportamentais, como previsto nas premissas iniciais desta dissertação, sugerindo que os sintomas não motores deverão ser tidos em conta na investigação e avaliação clínica das doenças do movimento.

Resumo

Introdução

Os circuitos fronto-estriatais constituem um sistema em ansa fechada que une diversas regiões do lobo frontal aos gânglios da base, participando, com outras áreas cerebrais, no controlo do movimento, cognição e comportamento. As Distonias Primárias, a Doença de Parkinson e a Hidrocefalia de Pressão Normal, são doenças do movimento caracterizadas por disfunção do circuito fronto-estriatal motor. A conectividade funcional entre as diversas ansas do sistema fronto-estriatal, permite prever que as doenças do movimento possam também acompanhar-se de sintomas da esfera cognitiva e comportamental, cuja avaliação seria importante no manejo diagnóstico e terapêutico dos doentes.

Objectivos

Os nossos objectivos foram avaliar, por estudos clínicos, a relação entre sintomas motores, cognitivos e comportamentais em três doenças do movimento com fisiopatologias diversas - Distonias Primárias, Doença de Parkinson e Hidrocefalia de Pressão Normal - analisando os dados sob a perspectiva teórica fornecida pelo conhecimentos dos vários circuitos fronto-estriatais. Os nossos objectivos específicos para cada doença foram:

a) Distonias Primárias: avaliação de disfunção executiva em doentes com Distonia Primária e relação com a gravidade dos sintomas motores

b) Doença de Parkinson: 1. avaliação breve das funções mentais nas fases iniciais da doença, incluindo análise longitudinal para determinação de factores preditivos para declínio cognitivo; 2. relação entre a função motora e cognitiva e a Perturbação do Comportamento do sono REM, incluindo análise longitudinal; 3. avaliação de sintomas psiquiátricos, de um ponto de vista global e especificamente com incidência sobre as Perturbações do Controlo do Impulso (PCI).

c) Hidrocefalia de Pressão Normal: 1. caracterização das alterações da marcha, incluindo comparação com a Doença de Parkinson; 2. caracterização

das alterações cognitivas e da relação entre estas e a disfunção da marcha; 3. estudo evolutivo das alterações da marcha e cognitiva em doentes submetidos a cirurgia e doentes não submetidos a cirurgia.

Métodos

A Distonia Primária, a Doença de Parkinson e a Hidrocefalia de Pressão Normal foram diagnosticadas segundo critérios clínicos validados. Sempre que justificado, foram recrutados grupos de controlo, com indivíduos sem doença, emparelhados para idade, sexo e grau de escolaridade. Os doentes foram avaliados com instrumentos de aplicação clínica directa, incluindo escalas de função motora, testes neuropsicológicos globais e dirigidos às funções executivas e escalas de avaliação psiquiátrica. Testes aplicados nas Distonias Primárias: Unified Dystonia Rating Scale, Wisconsin Card Sorting Test, teste de Stroop, teste de cubos da WAIS, Teste de Retenção Visual de Benton; na Doença de Parkinson: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Frontal Assessment Battery (FAB), Mini-Mental State Examination (MMSE), REM-sleep behaviour disorder Questionnaire; Symptom Check-list 90-R, Brief Psychiatric Rating Scale, FAS (fluência verbal lexical) Nomeação de Animais (Fluência verbal semântica), prova de repetição de dígitos (WAIS), Rey auditory verbal learning test, teste de Stroop, matrizes progressivas de Raven, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders; na HPN: prova cronometrada de marcha, MMSE, prova de memória imediata da WAIS, prova de repetição de dígitos (WAIS), FAB, desenho complexo de Rey, teste de Stroop, cancelamento de letras, teste Grooved Pegboard. Os doentes com HPN foram também submetidos a estudo imagiológico. A avaliação estatística foi adaptada às características de cada um dos estudos.

Resultados

Distonias Primárias: encontrámos défices de função executiva, envolvendo dificuldade na mudança entre *sets* cognitivos, bem como

correlação significativa entre as pontuações nos testes cronometrados e a gravidade dos sintomas motores. Doença de Parkinson: os doentes com DP obtiveram pontuações significativamente inferiores na FAB e em sub-testes do MMSE (memória e função visuo-espacial). A pontuação no MMSE encontrava-se significativamente correlacionada com itens da função motora não relacionados com o tremor. A disfunção da marcha, a disartria, o fenótipo não tremorígeno, a presença de alucinações e pontuação abaixo do ponto de corte na MMSE, foram factores preditivos de demência na avaliação longitudinal. A rigidez e a disartria foram factores preditivos de declínio nas funções frontais. A disfunção frontal foi factor preditivo de declínio na pontuação do MMSE. Encontrámos uma prevalência elevada de RBD nas fases iniciais da DP, que o estudo longitudinal mostrou ser factor preditivo de declínio motor, nomeadamente por agravamento da bradicinésia. Encontrámos também uma prevalência elevada de sintomas psiquiátricos, nomeadamente psicose, depressão, ansiedade, somatização e sintomas obsessivo-compulsivos. As PCI não se encontravam relacionadas com o fenótipo motor, com as complicações motoras do tratamento dopaminérgico ou com a disfunção cognitiva. HPN: os doentes com HPN e os DP apresentaram um padrão disfunção da marcha semelhante, caracterizado por passos curtos, lentidão e dificuldades de equilíbrio, sendo os sintomas mais graves na HPN. Os doentes de Parkinson com maior duração de doença, maior dose de dopaminérgicos e fenótipo motor acinético-rígido apresentaram um padrão de disfunção da marcha de gravidade semelhante ao encontrado na HPN. As alterações vasculares da substância branca, em particular as encontradas na região frontal, encontravam-se negativamente correlacionadas com a melhoria da marcha após PL. O estudo das funções cognitivas mostrou um padrão de atingimento global, com valores mais baixos na cópia do desenho complexo de Rey. Os resultados nas provas de função cognitiva não se encontravam significativamente correlacionados com os resultados na prova da marcha. A progressão na disfunção da marcha encontrava-se relacionada com o tratamento não cirúrgico, idade superior na primeira avaliação, presença de lesões da substância branca, e presença de factores de risco vascular, ao passo que não foram encontrados factores que predissessem de modo significativo o agravamento da função cognitiva.

Conclusões

Os resultados dos diversos estudos, evidenciam a presença de alterações cognitivas e comportamentais nas três doenças de movimento. O padrão destas alterações e o modo como estas se relacionaram com os sintomas motores variou de doença para doença. Nas Distonias primárias, a perseveração cognitiva poderá ser o sintoma correspondente à perseveração motora própria da doença, sugerindo disfunção no circuito dorso-lateral fronto-estriatal. A correlação entre a gravidade motora da doença e o resultado nos testes cognitivos cronometrados, poderá ser o efeito da relação entre bradicinésia e bradifrenia. Na Doença de Parkinson, o espectro de alterações é mais acentuado, espelhando a disseminação do processo degenerativo no SNC. Para além dos sintomas de disfunção executiva, sugerindo disfunção das três ansas não motoras, existem sinais de disfunção cognitiva global, estas com uma influência mais significativa no desenvolvimento da demência. A relação entre os diferentes sintomas motores e cognitivos é também complexa, embora se evidencie uma dissociação significativa entre o tremor, sem relação com os sintomas não motores, e os sintomas motores não tremorígenos, relacionados com o declínio cognitivo. Enquanto que a presença de RBD parece ser um factor preditivo de agravamento motor, os sintomas psiquiátricos, também muito frequentes, apresentam uma relação menos clara com a função motora. Destes, os sintomas obsessivo-compulsivos são aqueles que com mais frequência se atribuem a disfunção do sistema fronto-estriatal, nomeadamente da ansa orbito-frontal. As PCI também não mostraram ter relação com os sintomas motores ou cognitivos. Na HPN, é patente o carácter fronto-estriatal das alterações da marcha, demonstrado tanto na sua caracterização quanto no efeito deletério das lesões vasculares da substância branca do lobo frontal na recuperação da marcha após PL. As alterações cognitivas parecem ter um padrão mais difuso, o que talvez explique a falta de correlação com os sintomas motores - esta dissociação pode ser causada quer por diferença nos mecanismos fisiopatológicos quer por presença de comorbilidades cognitivas

Abstract

Introduction

Fronto-striatal circuits constitute a closed loop system which connects different parts of the frontal lobes to the basal ganglia. They are engaged in motor, cognitive and behavioural control. Primary Dystonia, Parkinson's Disease and Normal-Pressure Hydrocephalus are movement disorders caused by disturbance of the motor fronto-striatal circuit. The existence of cognitive and behavioural dysfunction in these movement disorders is predictable, given the functional connectivity between the several distinct loops of the circuit. Evaluation of cognitive and behavioural dysfunction in these three disorders is thus both of clinical and theoretical relevance.

Objectives

Our objectives were to evaluate, by clinical means, the relation between motor, cognitive and behavioural symptoms in three movement disorders with different pathophysiological backgrounds - Primary Dystonia, Parkinson's Disease and Normal-Pressure Hydrocephalus - and to analyse the study results under the theoretical framework formed by present knowledge of the fronto-striatal system. Specific objectives: a) Primary Dystonia: executive dysfunction assessment and correlation analysis with motor dysfunction severity; b) Parkinson's Disease: 1. brief cognitive assessment in the early stages of disease, including a longitudinal analysis for determination of predictive factors for cognitive decline; 2. to investigate the relation between RBD and cognitive and motor dysfunction, including a longitudinal analysis; 3. psychiatric symptom assessment, with particular incidence on Impulse Control Disorders; c) Normal-Pressure Hydrocephalus: 1. gait dysfunction characterization and comparison with Parkinson's Disease patients; 2. determination of cognitive dysfunction profile and its relation with gait dysfunction; 3. follow-up study of cognitive and motor outcome in patients submitted and not submitted to shunt surgery.

Methods

Primary Dystonia, Parkinson's Disease and Normal Pressure Hydrocephalus were diagnosed according to clinically validate criteria. Where warranted, we recruited control groups formed by healthy individuals, matched for age, sex and educational level. Patients were evaluated with instruments of direct clinical application, including motor function scales, neuropsychological tests aimed at global and executive functions and psychiatric rating scales. Tests used in Primary Dystonia: Unified Dystonia Rating Scale, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test, Cube Assembly test (WAIS), Benton's Visual Retention Test; in Parkinson's Disease: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Frontal Assessment Battery (FAB) , Mini-mental State Examination (MMSE), REM-sleep behavior disorder Questionnaire, Symptom Check-list 90-R, Brief Psychiatric Rating Scale, FAS (phonetic verbal fluency), semantic verbal fluency test, digit span test (WAIS), Rey auditory verbal learning test, Stroop test, Raven's progressive Matrices, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders; in NPH: timed walking test, MMSE, immediate memory task (WAIS), digit span test (WAIS), FAB, Rey's Complex Figure test, Stroop test, letter cancellation test, Perdue Pegboard test. NPH patients were also subjected to an imaging study. Statistics were adapted to the characteristics of each study.

Results

Primary Dystonia: we found set-shifting deficits as well as significant correlation between timed neuropsychological tests and dystonia severity. Parkinson's Disease: PD patients had significantly lower scores on the FAB and on the memory and visuo-spatial tests of the MMSE; MMSE scores were significantly correlated to non-tremor motor scores; gait dysfunction and speech scores, non-tremor motor phenotype, hallucinations and scores bellow cut-off on the MMSE were predictive of dementia at follow-up; speech and rigidity scores were predictive of frontal type decline; frontal dysfunction was predictive of decline in MMSE scores; RBD was frequent, and a predictive factor for

bradykinesia worsening; psychiatric symptoms were prevalent, particularly Psychosis, Depression, Anxiety, Somatisation and Obsessive-Compulsive Symptoms; Impulse Control Disorders were unrelated to motor phenotype, motor side effects of dopamine treatment and executive function; NPH: gait dysfunction was worse in NPH when compared to PD patients, although the pattern was similarly characterized by slowness, short steps and disequilibrium; PD patients whose gait disturbance was as severe as that of NPH patients were characterized by longer disease duration, predominance of non-tremor motor scores, more advanced disease stage and higher dopamine dose; frontal white matter lesions correlated negatively with improvement after LP; cognitive function assessment revealed wide spread deficits, with lower results on the drawing of the complex figure of Rey, which were not significantly correlated to gait dysfunction; older age, white matter lesions and the presence of vascular risk factors were predictive factors for motor but not cognitive function worsening.

Conclusion

Results from our studies highlight the presence of cognitive and behavioural dysfunction in all three movement disorders. Symptom pattern and the relation with movement derangement varied according to the disease. In Primary Dystonia, set-shifting difficulties could be the cognitive counterpart of motor perseveration characteristic of this disorder, suggesting dysfunction of the dorso-lateral circuit. The relation between timed tests and dystonia severity could suggest a relation between bradyphrenia and bradykinesia in Primary Dystonia. In Parkinson's Disease patients, the spectrum of non-motor symptoms is wider, probably reflecting the spread of neurodegeneration beyond the fronto-striatal circuits. While frontal type deficits predominate, suggestive of dorso-lateral and orbito-frontal dysfunction, non-frontal deficits were also apparent in the initial stages of disease, and were predictive of dementia at follow-up. The relationship between cognitive and motor symptoms is complex, although the results strongly suggest a dissociation between tremor symptoms, which bore no relation with non-motor symptoms, and non-tremor symptoms,

which were related with cognitive decline. While RBD was found to be a predictive factor for bradykinesia worsening, psychiatric symptoms, which were also frequent, showed no apparent relation with motor dysfunction. Relevant to our theoretical consideration was the high prevalence of OCS, which have been attributed to orbito-frontal dysfunction. As to the particular case of ICD, we found no relation either with motor or cognitive dysfunction. The fronto-striatal nature of gait dysfunction in NPH is suggest by the clinical characterization study and by the effects of frontal white matter lesions on gait recovery after LP, whereas cognitive dysfunction presented a more diffuse pattern, which could explain the lack or relation with gait assessment results and also the different outcome on the longitudinal study - this dissociation could be caused by a real difference in pathophysiological mechanisms or, in alternative, be due to the existence of cognitive comorbidities.

Bibliografia

Introdução Geral

1. M-Marsel Mesulam. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 1990, 28 (5): 597-613
2. Heilman KH, Valenstein E. *Clinical Neuropsychology*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press, 2003
3. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357–81.
4. Joel D, Weiner I. The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience* 1994;63(2):363-79.
5. Ivan Donaldson, C. David Marsden, Susanne Schneider, Kailash Bhatia. *Marsden's Book of Movement Disorders*. 1 st ed. Oxford: Oxford University Press, 2012
6. Jankovic J, Nutt JG, Sudarsky L. Classification, Diagnosis and Etiology of Gait Disorders. *Adv Neurol* 2001; 87: 119-33
7. Jeffrey L Cummings. Frontal-Subcortical Circuits and Human Behavior. *Arch Neurol* 1993;50:873-80
8. Ring HA, Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72(1):12-21.

9. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T et al. The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain* 1995; 118:1473-84
10. Bonilha L, de Vries PM, Vincent DJ et al. Structural white matter abnormalities in patients with idiopathic dystonia. *Mov Disord* 2007; 22(8):1110-6.
11. Duane DD, Vermilion KK. Cognition and affect in patients with cervical dystonia with and without tremor. *Adv Neurol* 2004; 94: 179-89.
12. Scott RB, Gregory R, Wilson J et al. Executive cognitive deficits in primary dystonia. *Mov Disord* 2003; 18: 539-50
13. Jahanshahi M, Rowe J, Fuller R. Cognitive executive function in dystonia. *Mov Disord* 2003; 18: 1470-81
14. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 1998;339(16):1044-53
15. Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's Disease ? *Mov Disord* 2003;18(Supp 6):S63-S71
16. Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13:323-32
17. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 1965;2(4):307-27
18. Fisher CM. Hydrocephalus as a cause of disturbances of gait in the elderly. *Neurology* 1982;32:1358-63.

19. Wikkelso C, Andersson H, Blomstrand C et al. The clinical effect of lumbar puncture in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45(1):64–9.

20. Curran T, Lang AE. Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Mov Disord* 1994;9(5):508–20.

Distonias Primárias: mudança de paradigma

21. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol* 1998;78:1–10.

22. Bathia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994;117:859-976

23. Bernardelli A, Rothwell JC, Hallett M et al. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998;112:1195–212.

24. Marsden CD, Harrison JG. Idiopathic torsion dystonia (Dystonia Musculorum Deformans). A review of forty-two patients. *Brain* 1974;97:793-810.

25. Riklan M, Cullinan T, Cooper IS. Psychological studies in dystonia musculorum deformans. *Adv Neurol* 1976;14:189 –200.

26. Eldridge R, Harlan A, Cooper IS et al. Superior intelligence in recessively inherited torsion dystonia. *Lancet* 1970;1:65– 7.

27. Taylor AE, Lang AE, Saint-Cyr JA et al. Cognitive processes in idiopathic dystonia treated with high-dose anticholinergic therapy: implications for treatment strategies. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:62–77.

28. Anastasopoulos D, Nasios G, Psilas K et al. What is straight ahead to a patient with torticollis? *Brain* 1998;121:91–101.

29. Hinse P, Leplow B, Humbert T et al. Impairment of visuospatial function in idiopathic torticollis. *J Neurol* 1996;243:29–33.
30. Ploner CJ, Stenz U, Fassdorf K et al. Egocentric and allocentric spatial memory in idiopathic cervical dystonia. *Neurology* 2005;64:1733–8.
31. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
32. Fahn S, Williams D. Psychogenic dystonia. *Adv in Neurol* 1988; 50:431– 55.
33. Comella CL, Leurgans S, Wu J et al. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. *Mov Disord* 2003;18:302–12.
34. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL et al. Wisconsin card sorting test manual revised and expanded. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.; 1993. p 66.
35. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18:634–62.
36. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale-III. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997.
37. Benton AL. Test de Retencion Visual de Benton. Madrid: TEA Ediciones; 2002. p 71.
38. Monchi O, Petrides M, Petre V et al. Wisconsin card sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2001;21: 7733–41.

39. Heyder K, Suchan B, Daum I. Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta Psychol* 2004;115:271–89.

40. Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, et al. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 1995;37:363–72.

41. Currá A, Berardelli A, Agostino R et al. Movement cueing and motor execution in patients with dystonia: a kinematic study. *Mov Disord* 2000;15(1):103-12

Avaliação breve do estado mental nas fases iniciais da Doença de Parkinson

42. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999; 56:33-9

43. Braak H, Del Tredici K, Rüb U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24(2):197-211.

44. Braak H, Rüb U, Del Tredici K. Cognitive decline correlates with neuropathological stage in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;248(1-2):255-8.

45. Emre M, Aarsland D, Brown R et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(12):1689-70

46. Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf A et al. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(3):226-31.
47. Riedel O, Klotsche J, Spottke A et al. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol* 2008;255(2):255-64.
48. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE et al. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(2):304-8.
49. Kandiah N, Narasimhalu K, Lau PN et al. Cognitive decline in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(4):605-8.
50. Liepelt I, Reimold M, Maetzler W et al. Cortical hypometabolism assessed by a metabolic ratio in Parkinson's disease primarily reflects cognitive deterioration-[18F]FDG-PET. *Mov Disord* 2009;24(10):1504-11.
51. Williams LN, Seignourel P, Crucian GP et al. Laterality, region, and type of motor dysfunction correlate with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(1):141-5.

52. Oh JY, Kim YS, Choi BH et al. Relationship between clinical phenotypes and cognitive impairment in Parkinson's disease (DP). Arch Gerontol Geriatr 2009;49(3):351-4.
53. Gago MF, Garrett MC, Fonseca MR et al. How do cognitive and axial motor signs correlate in Parkinson's disease? A 6-year prospective study. J Neurol 2009;256(10):1655-62.
54. Emre M, AarAPand D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med 2004;351: 2509–18
55. Dubois B, Burn D, Goetz C et al. Diagnostic Procedures for Parkinson's Disease Dementia: Recommendations from the Movement Disorder Society Task Force. Mov Disord 2007; 22(16):2314–24.
56. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I et al. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. Neurology 2000; 55:1621-6.
57. Guedj E, Allali G, Goetz C et al. Frontal Assessment Battery is a marker of dorsolateral and medial frontal functions: A SPECT study in frontotemporal dementia. J Neurol Sci 2008;273(1-2):84-7.
58. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967;17:427–42

59. Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein, eds. Recent Developments in Parkinson's Disease. Florham Park, NJ: Macmollan Health Care Information, 1987 p.153-163, 293-304
60. Jankovic J, McDermott M, Carter J et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. Neurology 1990;40(10):1529-34.
61. Parkin SG, Gregory RP, Scott R et al. Unilateral and bilateral pallidotomy for idiopathic Parkinson's disease: a case series of 115. Mov Disord 2002; 17:682–92.
62. Lima FC, Meireles PL, Fonseca R et al. The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. J Neurol 2008;255(11):1756-61
63. Morgado J, Rocha CS, Maruta C et al. Novos valores Normativos do Mini-Mental State Examination. Sinapse 2009;9(2):10-6
64. Guerreiro M, Silva AP, Botelho MA. Adaptação à população portuguesa da tradução do Mini-Mental State Examination (MMSE). Revista Portuguesa de Neurologia 1994; 1: 9.
65. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder, 4th ed. Washington DC: APA, 1994.

66. Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N et al. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 1991; 114(5):2095-122.
67. Farina E, Gattellaro G, Pomati S et al. Researching a differential impairment of frontal functions and explicit memory in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2000;7(3):259-67
68. Lees AJ, Smith E. Cognitive défices in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983; 106:257–70.
69. Muslimovic D, Post B, Speelman JD et al. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 25;65(8):1239-45.
70. Hietanen M, Teräväinen H. Cognitive performance in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1986; 73(2):151-9.
71. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW et al. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004; 127(3):550-60.
72. Uekermann J, Daum I, Bielawski M et al. Differential executive control impairments in early Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2004; 68:39-51

73. Stoffers D, Berendse HW, Deijen JB et al. Défices on Corsi's block-tapping task in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 10:107–11
74. Elgh E, Domellöf M, Linder J et al. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Eur J Neurol* 2009;16(12):1278-84.
75. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007; 130(7):1787-98.
76. Archibald SJ, Mateer CA, Kerns KA. Utilization Behavior: Clinical Manifestations and Neurological Mechanisms. *Neuropsychology Review* 2001 11(3):117-30
77. Marie RM, Barre L, Dupuy B et al. Relationships between striatal dopamine denervation and frontal executive tests in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1999; 260: 77–80.
78. Bruck A, Portin R, Lindell A et al. Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus. *Neurosci Lett* 2001; 311: 81–4.
79. Muller U, Wachter T, Barthel H et al. Striatal [123I]beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000; 107: 303–19.

80. Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. Cognitive impairments associated with early Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39(4):557-61

81. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Memory and learning in early Parkinson's disease: evidence for a "frontal lobe syndrome". *Brain Cogn* 1990; 13(2):211-32.

82. Levin BE, Llabre MM, Reisman S et al. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41(3):365-9.

83. Cormack F, Aarsland D, Ballard C et al. Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(4):371-7.

84. Matsui H, Udaoka F, Miyoshi T et al. J Geriatr Psychiatry Neurol. Frontal assessment battery and brain perfusion image in Parkinson's disease. 2006; 19(1):41-5.

Avaliação breve do estado mental nas fases iniciais da Doença de Parkinson

85. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61(12):1906-11.

86. Kandiah N, Narasimhalu K, Lau PN et al. Cognitive decline in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(4):605-8.

87. Aarsland D, Muniz G, Matthews F. Nonlinear decline of mini-mental state examination in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(2):334-7.
88. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM et al. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(5):585-9.
89. Lessig S, Nie D, Xu R et al. Changes on brief cognitive instruments over time in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27(9):1125-8.
90. Levy G, Tang MX, Cote LJ et al. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. *Neurology* 2000;55(4):539-44.
91. Mahieux F, Fénelon G, Flahault A et al. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(2):178-83.
92. Azuma T, Cruz RF, Bayles KA et al. A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(12):1115-20.
93. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP et al. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001;56(6):730-6.
94. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE et al. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*. 2008;70(13):1017-22.
95. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004;19(9):1043-9.
96. Mayeux R, Chen J, Mirabetto E et al. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1990;40(10):1513-7

97. Biggins CA, Boyd JL, Harrop FM et al. A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(7):566-71.
98. Uc EY, McDermott MP, Marder KS. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology* 2009;73(18):1469-77.
99. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP et al. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord* 2011; 26(13):2387-95
100. Fenelon G, Mahieux F, Huon R et al. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123(Pt 4):733-45
101. Llebaria G, Pagonabarraga J, Martínez-Corral M et al. Neuropsychological correlates of mild to severe hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(16):2785-91.
102. Debs R, Cochen De Cock V, Nègre-Pagès L et al. Thought disorders among non-demented outpatients with Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *J Neural Transm* 2010;117(10):1183-8.
103. Katzen H, Myerson C, Papapetropoulos S et al. Multi-modal hallucinations and cognitive function in Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30(1):51-6.
104. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, et al. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(5):585-9.

105. Levy G, Jacobs DM, Tang MX, et al. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(6):1221-6.
106. Palazzini E, Soliveri P, Filippini G et al. Progression of motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol* 1995;242(8):535-40.
107. Ibarretxe-Bilbao N, Ramirez-Ruiz B, Junque C et al. Differential progression of brain atrophy in Parkinson's disease with and without visual hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(6):650-7.
108. Santangelo G, Trojano L, Vitale C et al. A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. *Mov Disord* 2007;22(16):2418-25.
109. Morgante L, Colosimo C, Antonini A et al. Psychosis associated to Parkinson's disease in the early stages: relevance of cognitive decline and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(1):76-82.
110. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010;67(8):996-1001.
111. Shin S, Lee JE, Hong JY et al. Neuroanatomical substrates of visual hallucinations in patients with non-demented Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 Dec;83(12):1155-61
112. Muslimovic D, Post B, Speelman JDet al. Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15(3):426-37.
113. Alves G, Larsen JP, Emre M et al. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(8):1123-30.

114. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G et al. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23(7):998-1005.

115. Bohnen NI, Müller ML, Koeppe RA et al. History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology* 2009;73(20):1670-6.

116. Hilker R, Thomas AV, Klein JC et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology* 2005; 65(11):1716-22.

117. Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(14):2496-503.

118. Domellöf ME, Elgh E, Forsgren L. The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naïve newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(12):2183-9.

119. Poletti M, Frosini D, Pagni C et al. Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naïve patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(6):601-6

Perturbação do comportamento do sono REM nas fases iniciais da Doença de Parkinson

120. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MGet al. Chronic behavioral disorders of human REM Sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986; 9:293-308.

121. Gagnon J, Póstuma RB, Mazza Set al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2006; 5: 424–32

122. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev* 2009;13(6):385-401
123. Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R et al. REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(4):462-6
124. Marques A, Dujardin K, Boucart M et al. REM Sleep behaviour disorder and visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *J Neurol* 2010; 257(3):383-91
125. Vendette M, Gagnon JF, Décary A et al. REM sleep behaviour disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2007;69(19):1843-9
126. Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB et al. Mild Cognitive Impairment in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 2009; 66:39-47
127. Marion M, Qurashi M, Marshall G et al. Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? *J Neurol* 2008;255(2):192-6
128. Kumru H, Santamaria J, Tolosa E et al. Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2007; 8:779-83

129. Póstuma RB, Gagnon JF, Vendette M et al. REM Sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:1117-21
130. American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association, Rochester MN 1997.
131. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schafer S et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire—a new diagnostic instrument. *Mov Disord* 2007; 22(16):2386–93
132. Gjerstrad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T et al. Occurrence and clinical correlates of REM Sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:387-91
133. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996; 46(2):388-93
134. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ et al. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001; 16(4):622-30.
135. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ et al. Sleep-related violence, injury, and REM APeep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51(2):526-9.
136. Lee JE, Kim KS, Shin H-W et al. Factors related to clinically probable REM APeep behaviour disorders in Parkinson disease. *Parkinson Relat Disord* 2010; 16(2):105-8.
137. Marion M, Qurashi M, Marshall G et al. Is REM Sleep Behaviour Disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? *J Neurol* 2008; 255(2):192-6

138. Scaglione C, Vignatelli L, Plazzi G et al. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. *Neurol Sci* 2005; 25:316–21
139. Yoritaka A, Ohizumi H, Tanaka S et al. Parkinson's Disease with and without. REM Sleep Behaviour Disorder: Are There Any Clinical Differences? *Eur Neurol* 2009; 61:164–70
140. Eisensehr I, v Lindeiner H, Jäger M et al. REM sleep behavior disorder in Sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography? *J Neurol Sci* 2001; 186(1-2):7-11
141. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML et al. REM APeep behavior disorder and REM APeep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59:585–9.
142. Póstuma RB, Gagnon J-F, Vendette M et al. Manifestations of Parkinson Disease Differ in Association with REM Sleep Behavior Disorder. *Mov Disord* 2008; 23(12): 1665–72
143. De Cock VC, Vidailhet M, Leu S et al. Restoration of normal muscle control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain* 2007; 130:450–6
144. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000; 123(2):331–9.
145. Lavault S, Leu-Semenescu S, Tezenas du Montcel S et al. Does clinical rapid eye movement behavior disorder predict worse outcomes in Parkinson's disease? *J Neurol* 2010;257(7):1154-9.
146. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 572–7

147. Bugalho P, Paiva T. Dream features in the early stages of Parkinson's Disease. J Neural Transm 2011 Nov;118(11):1613-9.

148. Borek LL, Kohn R, Friedman JH. Phenomenology of dreams in Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22(2):198-202

149. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B et al. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. Neurology 2011;77:1048-54

150. Nomura T, Inoue Y, Kagimura T et al. Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients. Sleep Med 2011;12(7):711-3.

151. Alves G, Larsen JP, Emre M et al. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. Mov Disord 2006;21(8):1123-30.

Relação entre Perturbação do comportamento do sono REM e progressão da disfunção motora e cognitiva na Doença de Parkinson – um estudo longitudinal

152. Postuma RB, Bertrand J-A, Montplaisir J et al. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorders and Risk of Dementia in Parkinson's Disease: A Prospective Study. Mov Disord 2012;27(6):720-6.

153. Sinforiani E, Pacchetti C, Zangaglia R et al. REM behavior disorder, hallucinations and cognitive impairment in Parkinson's disease: a two-year follow up. Mov Disord 2008;23(10):1441-5.

154. Benninger DH, Michel J, Waldvogel D et al. REM sleep behavior disorder is not linked to postural instability and gait dysfunction in Parkinson. *Mov Disord* 2010;25(11):1597-604.

155. Bohnen NI, Müller ML, Koeppe RA et al. History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology* 2009;73(20):1670-6.

156. Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB et al. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol* 1997;41(1):58-64.

157. Schmidt MH, Koshal VB, Schmidt HS. Use of pramipexole in REM sleep behavior disorder: results from a case series. *Sleep Med* 2006;7(5):418-23.

158. Iranzo A, Valldeoriola F, Lomeña F et al. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol* 2011;10(9):797-805.

Perturbação psiquiátrica na Doença de Parkinson – relação com função cognitiva e motora

159. Aarsland D, Larsen JP, Cummins JL et al. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch Neurol* 1999; 56(5):595–601

160. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67(4):492–6
161. Aarsland D, Brønnick K, Alves G et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 980(8):928–30
162. Alegret M, Junque C, Valdeoriola F et al. Obsessive-compulsive symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(3):394–6
163. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24:97–9
164. Fernandez HH, Aarsland D, Fenelon G et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008; 23(4):484–500
165. Derogatis LR. Symptom check list-90 revised. Administration scoring and procedures manual. Clinical Psychometrics Unit, Johns Hopkins University, Baltimore, 1977
166. Siri C, Cilia R, De Gaspari D et al. Psychiatric symptoms in Parkinson's disease assessed with the SCL-90R self-reported questionnaire. *Neurol Sci* 2010; 31(1):35–40
167. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B et al. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* 2008; 23(13):1889–96

168. McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC et al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinson's disease patients without dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14(1):37–42
169. Onofrij M, Bonanni L, Manzoli L et al. Cohort study on somatoform disorders in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2010; 74(20):1598–606
170. Correa BB, Bugalho P, Guimarães J et al. Das Distonias Primárias à Perturbação Obsessivo-Compulsiva: Mecanismos Neurobiológicos Comuns? *Revista Portuguesa de Psicossomática* 2003;5(2):37-48
171. Grafman J, Cohen LG, Hallet M. Is focal hand dystonia associated with psychopathology? *Mov Disord* 1991; 6(1): 29-35
172. Scheidt CE, Schuller B, Rayki O et al. Relative absence of psychopathology in benign essential blepharospasm than in patients with hemifacial spasm. *Neurology* 1996; 47:43-5
173. Brooks A, Thiel A, Angerstein D et al. Higher prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with hemifacial spasm. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 555-7
174. Kubota Y, Murai T, Okada T et al. Obsessive-compulsive characteristics in patients with writer's cramp. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:412-8
175. Saunders-Pulman R, Shriberg J, Heiman G et al. Myoclonus dystonia - Possible association with obsessive-compulsive disorder and alcohol dependence. *Neurology* 2002; 58:242-5
176. Bugalho P, Corrêa B, Guimarães J et al. Set-shifting and behavioral dysfunction in primary focal dystonia. *Movement Disorders* 2008; 23(2):200-6.

177. Barahona-Corrêa B, Bugalho P, Guimarães J et al. Obsessive-compulsive symptoms in primary focal dystonia: a controlled study. *Movement Disorders* 2011Oct;26(12):274-8.
178. Maia AF, Pinto AS, Barbosa ER et al. Obsessive compulsive symptoms, obsessive-compulsive disorder, and related disorders in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15(3):371-4
179. Harbishettar V, Pal PK, Janardhan YC et al. Is there a relationship between Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder? *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11(2):85-8
180. Negre-Pages L, Grandjean H, Lapeyre-Mestre M et al. Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectionnal DoPaMiP study. *Mov Disord* 2010; 25(2):157-66
181. Schiffer RB, Kurlan R, Rubin A et al. Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1988; 145(8):1020-2
182. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D et al. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community based study. *Arch Neurol* 1996; 53(2):175-9
183. Riedel O, Heuser I, Klotsche J et al. Occurrence risk and structure of depression in Parkinson disease with and without dementia: results from the GEPAD Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010; 23: 27-34.
184. Brown R, Jahanshahi, M. Depression in Parkinson's disease: a psychosocial viewpoint. *Adv. Neurol* 1995; 65: 61-84.
185. Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM et al. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106: 202-11

186. Poletti M, De Rosa A, Bonuccelli U. Affective symptoms and cognitive functions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2012;317(1-2):97-102.
187. Mayberg HS, Solomon DH. Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Adv Neurol* 1995; 65: 49–60.
188. Kostic VS, Agosta F, Petrovic I et al. Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75(10):857–63
189. Aarsland D, Pålhagen S, Ballard CG et al. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* 2011;8(1):35-47.
190. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996; 53(12):1265–8
191. Graham JM, Grunewald RA, Sagar HJ. Hallucinosis in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(4):434–40
192. Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord* 2010; 25(7):838–45
193. Parkin SG, Gregory RP, Scott R et al. Unilateral and bilateral pallidotomy for idiopathic Parkinson's disease: a case series of 115. *Mov Disord* 2002; 17:682–92
194. Friedman A. Old-onset Parkinson's disease compared with young-onset disease: clinical differences and similarities. *Acta Neurol Scand* 1994; 89(4):258–261

Perturbações do Controlo do Impulso na Doença de Parkinson

195. Weintraub D, Koester J, Potenza MN et al. Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. A cross-sectional study of 3090 patients. Arch Neurol. 2010;67(5):589-95.

196. Leroi I, Ahearn DJ, Andrews M et al. Behavioural disorders, disability and quality of life in Parkinson's Disease. Age Ageing. 2011;40(5):614-21

197. Leroi I, Harbishettar V, Andrews M et al. Carer Burden in apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2012;27(2):106-6.

198. Singh A, Kandimala G, Dewey RB Jr et al. Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. J Clin Neurosci. 2007;14(12):1178-81.

199. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. Arch Neurol. 2007; 64(2):212-6.

200. Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH et al. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. Mov Disord 2007; 22(12):1757-63.

201. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN et al. Association of Dopamine Agonist Use With Impulse Control Disorders in Parkinson Disease. Arch Neurol. 2006;63:969-73

202. Imamura A, Geda YA, Slowinski J et al. Medications used to treat Parkinson's disease and the risk of gambling. Eur J Neurol. 2008, 15: 350–4

203. Pontone G, Williams JR, Bassett SS et al. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2006 10;67(7):1258-61.
204. Bostwick JM, Hecksel KA, Stevens SR et al. Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(4):310-6.
205. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(1):75-80.
206. Dang D, Cunnington D, Swieca J. The emergence of devastating impulse control disorders during dopamine agonist therapy of the restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(2):66-70.
207. Martinkova J, Trejbalova L, Sasikova M et al. Impulse control disorders associated with dopaminergic medication in patients with pituitary adenomas. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(5):179-81.
208. Antonini A, Siri C, Santangelo G et al. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(3):464-8.
209. Vitale C, Santangelo G, Trojano L et al. Comparative neuropsychological profile of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive eating in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011; 26(5):830-6.
210. Santangelo G, Vitale C, Trojano L et al. Cognitive dysfunctions and pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(6):899-905.
211. Djamshidian A, Jha A, O'Sullivan SS et al. Risk and learning in impulsive and nonimpulsive patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25:2203–10

212. Voon V, Reynolds B, Brezing C et al. Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 207:645–59
213. Biundo R, Formento-Dojot P, Facchini S et al. Brain volume changes in Parkinson's disease and their relationship with cognitive and behavioral abnormalities. *J Neurol Sci* 2011; 310:64–9
214. Rossi M, Gerschovich ER, de Achaval D et al (2010) Decision making in Parkinson's disease patients with and without pathological gambling. *Eur J Neurol* 17:97–102
215. Siri C, Cilia R, De Gaspari D et al. Cognitive status of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *J Neurol*. 2010;257(2):247-52
216. Pagonabarraga J, Garcia-Sanchez C, Llebaria G et al. Controlled Study of Decision-Making and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2007;22(10): 1430–5
217. Leroi I, Andrews M, McDonald K et al. Apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease: a direct comparison. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Feb;18(2):198-203
218. Voon V, Sohr M, Lang AE et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol* 2011;69(6):986-96.
219. Solla P, Cannas A, Floris GL et al. Behavioral, neuropsychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease patients with and without motor complications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(4):1009-13.
220. Spencer AH, Rickards H, Fasano A, Cavanna AE. The prevalence and clinical characteristics of gambling in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 Mar;26(4):578-86.

221. Voon V, Fernagut PO, Wickens J et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* 2009;8(12):1140-9.

222. Weintraub D, Hoops S, Shea JA et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(10):1461-7.

223. Lezak MD: *Neuropsychological Assessment*. 2nd ed. New York, NY: Oxford Univer Press; 1983

224. Schmidt M: *Rey Auditory Verbal Learning Test: a handbook (RALVT)*. Los Angeles: Western Psychological Services; 1996.

225. Raven JC, Court JH, Raven J. *Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales*. London, HK Lewis, 1977

226. Nee DE, Wager TD, Jonides J. Interference resolution: Insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 2007; 7 (1): 1-17

227. Poletti M, Cavedini P, Bonuccelli U. Iowa Gambling Task in Parkinson's Disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011; 33(4), 395–409

228. Cilia R, Siri C, Marotta G et al. Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2008; 65(12): 1604-11.

229. Singh-Curry V, Bunzeck N, O'Sullivan S et al. Novelty-seeking and risk taking behaviour in subtypes of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81:e21.

Disfunção da Marcha na Hidrocefalia de Pressão Normal: um síndrome de desconexão fronto-estriatal

230. Lee PH, Yong SW, Ahn YH et al. Correlation of midbrain diameter and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neurol 2005; 252(8):958-63

231. Krauss JK, Regel JP, Droste DW et al. Movement Disorders in adult hydrocephalus. Mov Disord 1997; 12(1):53-60

232. Miodrag A, Das TK, Sheperd RJ. Normal pressure hydrocephalus presenting as Parkinson Syndrome. Post Med J 1987; 63: 113-5

233. Thompson P. Gait disorders accompanying diseases of the frontal lobes. Adv Neurol 2001; 87:235-41

234. Relkin N, Marmarou A, Klinge P et al. Diagnosing Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Neurosurgery 2005; 57(Suppl3): S4-S16

235. Wade DT. Measurement in neurological rehabilitation. Oxford University Press, New York, 1992

236. Pastor MA, Day BL, Marsden CD. Vestibular induced postural responses in Parkinson's disease. *Brain* 1993; 116: 1177-90
237. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F et al. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;32(6):1318–22.
238. Bugalho P, Guimarães J. Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: a clinical study. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(7):434-7
239. Radvin LS, KatzenHL, Jackson AE et al. Features of gait most responsive to tap test in normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110(5):455-61
240. Sorensen PS, Jansen EC, Gjerris F. Motor disturbances in normal-pressure hydrocephalus. Special reference to stance and gait. *Arch Neurol* 1986; 43:34-8
241. Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H et al. Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus – which parameters respond to the CSF tap test ? *Clinical Neurophysiol* 2000; 111:1678-86
242. Morris M, Iansek R, Matyas T et al. Abnormalities in the stride length cadence relation in parkinsonian gait. *Mov Disord* 1998; 13(1):61-9

243. Morris M, Iansek R, Matyas T et al. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117:1169-81
244. Almeida QJ, Frank SJ, Roy EA et al. Dopaminergic modulation of timing control and variability in the gait of Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2007; 22 (12):1735-42
245. Chien A, Lin S, Liang C et al. The efficacy of qualitative gait analysis by the GAITRite system in evaluation of parkinsonian bradykinesia. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12:438-42
246. Sofuwa O, Nieuwboer A, Desloovere K et al. Quantitative gait analysis in Parkinson's Disease: comparison with a healthy control group. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86:1007-13
247. Lewis GN, Byblow WD, Walt ES. Stride length regulation in Parkinson's disease: the use of extrinsic, visual cues. *Brain* 2000; 123:2077-90
248. Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drüke H et al. Comparative analysis of the gait disorder of Normal Pressure Hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:289-97
249. Viana-Baptista M, Bugalho P, Jordão C et al. Motor dysfunction correlates with frontal white matter ischemic changes in patients with leukoaraiosis. *J Aging Res*. 2011;2011:950341.

250. Viana-Baptista M, Bugalho P, Jordão C et al. Cognitive function correlates with frontal white matter apparent diffusion coefficients in patients with leukoaraiosis. J Neurol. 2008;255(3):360-6.

Perfil de disfunção cognitiva na Hidrocefalia de Pressão Normal e correlação com as alterações da marcha

251. McGirt MJ, Woodworth G, Coon AL et al. Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery 2008; 62 (Suppl 2):670-7.

252. Savolainen S, Hurskainen H, Paljärvi L et al. Five-year outcome of normal pressure hydrocephalus with or without a shunt: predictive value of the clinical signs, neuropsychological evaluation and infusion test. Acta Neurochirurgica (Wien) 2002; 144(6):515-23

253. Saito M, Nishio Y, Kanno S et al. Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2011;1(1):202-11

254. Ogino A, Kazui H, Miyoshi N et al. Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Dement Geriatr Cogn Disord 2006;21(2):113-9.

255. Donnet A, Schmitt A, Dufour H et al. Differential patterns of cognitive impairment in patients with aqueductal stenosis and normal pressure hydrocephalus. Acta Neurochir (Wien);146(12):1301-8

256. Tarnaris A, Toma AK, Pullen E et al. Cognitive, biochemical, and imaging profile of patients suffering from idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Alzheimers Dement*. 2011;7(5):501-8.
257. Hellström P, Klinge P, Tans J et al. The neuropsychology of iNPH: Findings and evaluation of tests in the European multicentre study. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114:130-4
258. Hellström P, Edsbacke M, Archer T et al. The neuropsychology of patients with clinically diagnosed idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2007; 61(6): 1219-26.
259. Solana E, Poca MA, Sahuquillo J et al. Cognitive and motor improvement after retesting in normal-pressure hydrocephalus: a real change or merely a learning effect? *J Neurosurg* 2010;112(2):399-409.
260. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatric Res* 1982-1983;17(1):37-49
261. Savolainen S, Paljärvi L, Vapalahti M. Prevalence of Alzheimer's disease in patients investigated for presumed normal pressure hydrocephalus: a clinical and neuropathological study. *Acta Neurochirurgica (Wien)*; 1999;141(8):849-53.

262. Gleichgerricht E, Cervio A, Salvat J et al. Executive function improvement in normal pressure hydrocephalus following shunt surgery. *Behav Neurol* 2009;21(3):181-5.
263. Thomas G, McGirt MJ, Woodworth G et al. Baseline neuropsychological profile and cognitive response to cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20(2-3):163-8.
264. Iddon JL, Pickard JD, Cross JJ et al. Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:723-32
265. Miyoshi N, Kazui H, Ogino A et al. Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(2-3):71-6.
266. Tsakanikas D, Katzen H, Ravdin LD et al. Upper extremity motor measures of Tap Test response in Normal Pressure Hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 2009 Nov;111(9):752-7.
267. Nowak DA, Topka HR. Broadening a classic clinical triad: the hypokinetic motor disorder of normal pressure hydrocephalus also affects the hand. *Exp Neurol* 2006; 198(1):81-7.

268. Snijders AK, van de Warrenburg BP, Giladi N et al. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol* 2007;6: 63–74

Hidrocefalia de Pressão Normal: diferenças entre a evolução cognitiva e motora

269. Delwel EJ, de Jong DA, Avezaat CJJ. The prognostic value of clinical characteristics and parameters of cerebrospinal fluid hydrodynamics in shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 2005; 147: 1037–43

270. Kahlon B, Sjunnesson J, Rehncrona S. Long-term outcome in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2007; 60(2): 327-32

271. Marmarou A, Young HF, Aygok GA et al. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *Journal of Neurosurgery* 2005; 102(6): 987-97.

272. Tullberg M, Jensen C, Ekholm S et al. Normal pressure hydrocephalus: vascular white matter changes on MRI images must not exclude patients from shunt surgery. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1665–73.

273. Tullberg M, Hultin L, Ekholm S et al. White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination. *Acta Neurol Scand* 2002;105(6):417–26.

274. Krauss JK, Droste DW, VachW et al. Cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly: effect of periventricular and deep white matter lesions. *Neurosurgery* 1996;39(2):292–9.
275. Boon AJW, Tans JTJ, Delwel EJ et al. Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: the role of cerebrovascular disease. *J Neurosurg* 1999;90:221–6.
276. Kahlon B, Sundbarg G, Rehncrona S. Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73(6): 721-6.
277. Kahlon B, Annertz M, Ståhlberg F et al. Is aqueductal stroke volume, measured with cine phase-contrast magnetic resonance imaging scans useful in predicting outcome of shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus? *Neurosurgery* 2007; 60(1):124-9
278. Meier U, Lemcke J, Neumann U. Predictors of outcome in patients with normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl* 2006;96: 352-7.
279. Meier U, Miethke C. Predictors of outcome in patients with normal-pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci* 2003; 10(4): 453-9.

Anexos

- 1- Cópia da autorização da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
- 2- Cópia das folhas de informação aos doentes incluídos nos diversos estudos e Termos de Consentimento Informado
- 3 - Cópia dos vários instrumentos de notação e escalas
- 4 - Lista de Publicações e Apresentações públicas
- 5 - Artigos publicados no contexto da tese.

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA

Tese de Doutoramento, Título

“Avaliação clínica na disfunção fronto-estriatal: movimento e cognição”

Após reunião de 10 de Setembro de 2012 e, estando a Tese de acordo com as normas de submissão impostas por esta CE, deliberou-se emitir *parecer favorável* sobre a realização da mesma.

A Comissão de Ética solicita ao Investigador Principal que, quando da conclusão deste estudo/projecto, lhe seja enviada uma síntese dos resultados e conclusões do mesmo.

Ouvido o Relator, o processo foi votado pelos Membros da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental presentes em reunião de 10 de Setembro de 2012:

Presidente: Prof.^a Doutora Maria Teresa Marques

Dr. Carlos Costa, Padre João Valente, Dr. José Santana Carlos, Enf.^a Clara Carvalho,
Dra. Paula Peixe, Dra. Helena Farinha, Dr. Rui Teles

Pelo exposto, emitiu-se a 01 de Outubro de 2012, **parecer favorável**.

Presidente da Comissão de Ética



Prof.^a Doutora Maria Teresa Marques

MARIA TERESA MARQUES
Presidente da Comissão de Ética

2. Modelos de consentimiento informado

HOSPITAL DE EGAS MONIZ

Serviço de Neurologia - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Avaliação clínica na disfunção fronto-estriatal: movimento e cognição

CONSENTIMENTO INFORMADO

Certifico que li a informação relativa ao projecto de investigação intitulado “**Avaliação clínica na disfunção fronto-estriatal: movimento e cognição**”. Concordo em participar no estudo.

Nome do Doente: _____

Assinatura: _____ Data: _____

Nome do Médico: Paulo Mourão Bugalho

Assinatura: _____ Data: _____

Nº _____

HOSPITAL DE EGAS MONIZ

Serviço de Neurologia - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Informação para doentes incluídos no projecto de investigação

Avaliação clínica na disfunção fronto-estriatal: movimento e cognição

1. Este texto destina-se a informar os doentes da Consulta Externa de Neurologia do Hospital Egas Moniz e Associação Portuguesa de Distonias da natureza do estudo acima referido, de modo a que, caso aceitem participar no estudo, possam fornecer o seu consentimento informado.

2. Qual é o objectivo do estudo?

- a. Caracterizar as alterações cognitivas de doentes com Distonia Primária.
- b. Perceber se existe alguma relação entre sintomas cognitivos e motores.

3. Qual é a importância deste tema?

A Distonia Primária é uma doença que com frequência é diagnosticada tardiamente, porque apresenta sintomas cognitivos que podem confundir o médico. Estes sintomas não são muitas vezes considerados e por isso não são sujeitos a tratamento. Um melhor conhecimento destes sintomas poderá facilitar o diagnóstico e o tratamento desta doença.

4. O que é que me vai ser pedido

O convite para participar neste estudo e a explicação do mesmo serão feitos durante a consulta de Neurologia, com o meu neurologista assistente. Nessa altura serão feitos alguns testes neuropsicológicos. Isto levará cerca de 40 minutos.

5. A participação neste estudo altera de forma negativa o meu acompanhamento na consulta ou o tratamento?

Não. Pelo contrário, as informações retiradas deste estudo poderão servir para um melhor conhecimento das suas capacidades, reforçando a atenção do médico e do doente em relação a este tipo de sintomas. De uma forma geral, os conhecimentos adquiridos neste estudo servirão para um melhor conhecimento da doença e não terão consequência imediata no seu tratamento.

6. O doente pode recusar o estudo, ou abandonar o mesmo em qualquer momento?

Sim. O doente é livre de recusar o estudo sem que isso afecte o seu tratamento ou o seu seguimento em Consulta Externa de Neurologia.

7. Qual será o destino da informação fornecida por mim durante o estudo

A informação fornecida pelo doente é confidencial. Os dados do doente serão introduzidas numa base de dados da qual não consta o nome do doente. A apresentação dos dados, em conferência científica ou sob a forma de artigo, será feita sem referência a nenhum doente em particular, ou, se isso acontecer, não será fornecida nenhuma informação que possa servir para identificar o doente.

Paulo Mourão Bugalho

Neurologista

Hospital Egas Moniz

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Tel: 210432179

HOSPITAL DE EGAS MONIZ

Serviço de Neurologia - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Informação para doentes incluídos no projecto de investigação

Avaliação clínica na disfunção fronto-estriatal: movimento e cognição

1. Este texto destina-se a informar os doentes de Parkinson da Consulta Externa de Neurologia do Hospital Egas Moniz da natureza do estudo acima referido, de modo a que, caso aceitem participar no estudo, possam fornecer o seu consentimento informado.

2. Qual é o objectivo do estudo?

- a. Caracterizar as alterações motoras, cognitivas, psiquiátricas e as perturbações do sono em doentes com Doença de Parkinson.
- b. Perceber como evoluem estes sintomas no tempo.

3. Qual é a importância deste tema?

A Doença de Parkinson é conhecida essencialmente pelas alterações de movimento que produz. Os sintomas não motores, como as doenças psiquiátricas, cognitivas e as alterações do sono, não são muitas vezes considerados e por isso não são sujeitos a tratamento. Um melhor conhecimento destes sintomas poderá facilitar o diagnóstico e o tratamento desta doença.

4. O que é que me vai ser pedido

O convite para participar neste estudo e a explicação do mesmo será feita durante a consulta de Neurologia, com o meu neurologista assistente. Nessa altura serão feitos alguns testes neuropsicológicos e psiquiátricos. Isto levará cerca de 40 minutos.

5. A participação neste estudo altera de forma negativa o meu acompanhamento na consulta ou o tratamento?

Não. Pelo contrário, as informações retiradas deste estudo poderão servir para um melhor conhecimento das suas capacidades, reforçando a atenção do médico e do doente em relação a este tipo de sintomas. De uma forma geral, os conhecimentos adquiridos neste estudo servirão para um melhor conhecimento da doença e não terão consequência imediata no seu tratamento.

6. O doente pode recusar o estudo, ou abandonar o mesmo em qualquer momento?

Sim. O doente é livre de recusar o estudo sem que isso afecte o seu tratamento ou o seu seguimento em Consulta Externa de Neurologia.

7. Qual será o destino da informação fornecida por mim durante o estudo

A informação fornecida pelo doente é confidencial. Os dados do doente serão introduzidas numa base de dados da qual não consta o nome do doente. A apresentação dos dados, em conferência científica ou sob a forma de artigo, será feita sem referência a nenhum doente em particular, ou, se isso acontecer, não será fornecida nenhuma informação que possa servir para identificar o doente.

Paulo Mourão Bugalho

Neurologista

Hospital Egas Moniz

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Tel:210432179

HOSPITAL DE EGAS MONIZ

Serviço de Neurologia - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Informação para doentes incluídos no projecto de investigação

Avaliação clínica na disfunção fronto-estriatal: movimento e cognição

1. Este texto destina-se a informar os doentes da Consulta Externa de Neurologia do Hospital Egas Moniz da natureza do estudo acima referido, de modo a que, caso aceitem participar no estudo, possam fornecer o seu consentimento informado.
2. Qual é o objectivo do estudo?
 - a. Caracterizar a função cognitiva e motora de doentes com Hidrocefalia de Pressão Normal.
 - b. Perceber a evolução dos sintomas e resultados do tratamento.
3. Qual é a importância deste tema?

A Hidrocefalia de Pressão Normal é uma doença de difícil diagnóstico, em que as opções terapêuticas nem sempre são fáceis de escolher. Um melhor conhecimento dos sintomas e da evolução da doença poderá facilitar a escolha do melhor modo de tratamento.
4. O que é que me vai ser pedido

O convite para participar neste estudo e a explicação do mesmo será feita durante a consulta de Neurologia, com o meu neurologista assistente. Nessa altura serão feitos alguns testes neuropsicológicos e uma prova de marcha. Isto levará cerca de 40 minutos. Caso aceite, serão usados os dados colhidos aquando da observação no Internamento de Neurologia deste hospital.
5. A participação neste estudo altera de forma negativa o meu acompanhamento na consulta ou o tratamento?

Não. Pelo contrário, as informações retiradas deste estudo poderão servir para um melhor conhecimento das suas capacidades, reforçando a atenção do médico e do doente em relação a este tipo de sintomas. De uma forma geral, os conhecimentos adquiridos neste estudo servirão para um melhor conhecimento da doença e não terão consequência imediata no seu tratamento.

6. O doente pode recusar o estudo, ou abandonar o mesmo em qualquer momento?

Sim. O doente é livre de recusar o estudo sem que isso afecte o seu tratamento ou o seu seguimento em Consulta Externa de Neurologia.

7. Qual será o destino da informação fornecida por mim durante o estudo

A informação fornecida pelo doente é confidencial. Os dados do doente serão introduzidas numa base de dados da qual não consta o nome do doente. A apresentação dos dados, em conferência científica ou sob a forma de artigo, será feita sem referência a nenhum doente em particular, ou, se isso acontecer, não será fornecida nenhuma informação que possa servir para identificar o doente.

Paulo Mourão Bugalho

Neurologista

Hospital Egas Moniz

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Tel: 210432179

3. Instrumentos de Notação e Escalas

Tendo em conta que várias das folhas de registo e escalas se repetem de trabalho para trabalho, pertencendo a vários capítulos, optámos por apresentá-las apenas uma primeira vez, mantendo nos protocolos seguintes apenas a referência ao local onde elas pertencem.

Capítulo 1.

Distonias Primárias

Registo de doentes

Identificação

Nome

Nº Processo

Data de Nascimento _____ Sexo _____ Raça _____

Distonia

Tipo de Distonia _____

Truque sensitivo _____

Outros sintomas distónicos _____

Modo de aparecimento _____

Evolução _____

Factores desencadeantes _____

Antecedentes Psiquiátricos

Familiares

Pessoais

Antecedentes Neurológicos

Familiares

Pessoais

Outros antecedentes

Familiares

Pessoais

Unified Dystonia Rating Scale (UDRS) Revised

I. Factor: Duração

0 nenhuma

0.5 ocasional (contração presente < 25% do tempo); predominantemente sub-máxima

1.0 ocasional (" " < 25% do tempo); predominantemente máxima

1.5 Intermitente (" " 25-50% do tempo); predominantemente sub-máxima

2.0 Intermitente (" " 25-50% do tempo); predominantemente máxima

2.5 Frequente (" " 50-75% do tempo); predominantemente sub-máxima

3.0 Frequente (" " 50-75% do tempo); predominantemente máxima

3.5 Constante (" " > 75% do tempo); predominantemente sub-máxima

4.0 Constante (" " > 75% of the time); predominantemente máxima

2. Factor: Gravidade da disfunção motora

Olhos e metade superior da face

0. nenhuma

1. ligeira: aumento do pestanejo ou ligeiro enrugar da testa (< 25% da intensidade máxima)

2. moderada: encerramento palpebral ou enrugar da testa moderados (> 25% mas < 50% da intensidade máxima)

3. grave: encerramento das pálpebras intenso, capaz de abrir as pálpebras durante 10 segundos ou enrugamento intenso da testa (>50% mas < 75% da intensidade máxima)

4. extrema: encerramento palpebral marcado, incapaz de abrir as pálpebras durante pelo menos 10 segundos ou enrugar intenso da testa (> 75% da intensidade máxima)

Metade inferior da face

0 nenhuma

1 ligeira: esgar facial com distorção mínima da boca (< 25% da intensidade máxima)

2 moderada: esgar facial com distorção moderada da boca (> 25% mas < 50% da intensidade máxima)

3 grave: esgar marcado com distorção grave da boca (> 50% mas < 75% da intensidade máxima)

4 extrema: esgar facial intenso com distorção extrema da boca (> 75% máxima)

Queixo e língua

0 nenhuma

1 ligeira: abertura da boca e ou protrusão da língua < 25% da amplitude possível ou encerramento da boca sem bruxismo

2 moderada: abertura da boca ou protrusão da língua > 25% mas < 50% da amplitude possível ou encerramento forçado da boca com bruxismo ligeiro secundário à distonia

3 grave: abertura da boca ou protrusão da língua > 50% mas < 75% da amplitude possível ou encerramento forçado da boca com bruxismo acentuado secundário à distonia

4 extremo: abertura da boca ou protrusão da língua > 75% da amplitude possível ou encerramento forçado da boca com incapacidade de abrir a boca

Laringe

0 nenhuma

1 ligeira: rouquidão quase indetectável e/ou voz abafada ou interrupção ocasional da voz

2 moderada: rouquidão evidente, voz abafada e/ou interrupção frequente da voz

3 grave: rouquidão marcada e/ou voz abafada com interrupções contínuas da voz

4 extrema: incapaz de vocalizar

Região cervical

0 nenhuma

1 ligeira: movimento da cabeça a partir da posição neutra < 25% da amplitude normal possível

2 moderada: movimento da cabeça a partir da posição neutra > 25% mas < da amplitude normal possível

3 grave: movimento da cabeça a partir da posição neutra > 50% mas < 75% da amplitude normal possível

4 extrema: movimento da cabeça a partir da posição neutra > 75% da amplitude normal possível

Ombro e antebraço (Esquerdo e Direito)

0 nenhuma

1 ligeira: movimento do ombro ou do antebraço < 25% da amplitude normal possível

2 moderada: movimento do ombro ou do antebraço 25% mas < 50% da amplitude normal possível

3 grave: movimento do ombro ou do antebraço 50% mas < 75% da amplitude normal possível

4 extrema: movimento do ombro ou do antebraço > 75% da amplitude normal possível

Cotovelo, braço ou mão (Esquerdo e Direito)

0 nenhuma

1 ligeira: movimento do segmento corporal < 25% da amplitude normal possível

2 moderada: movimento do segmento corporal > 25% mas < 50% da amplitude normal possível

3 grave: movimento do segmento corporal > 50% mas < 75% da amplitude normal possível

4 extrema: movimento do segmento corporal > 75% da amplitude normal possível

Pélvis, anca ou coxa (Esquerdo e Direito)

0 nenhuma

1 ligeira: basculamento da pélvis ou movimento da anca ou coxa < 25% da amplitude normal possível

2 moderada: basculamento da pélvis ou movimento da anca ou coxa > 25% mas < 50% da amplitude normal possível

3 grave: basculamento da pélvis ou movimento da anca ou coxa 50% < 75% da amplitude normal possível

4. extrema: basculamento da pélvis ou movimento da anca ou coxa > 75% da amplitude normal possível

Perna, Joelho ou Pé (Esquerdo e Direito)

0 nenhuma

1 ligeira: movimentos da perna ou pé < 25% da amplitude normal possível

2 moderada: movimentos da perna ou pé > 25% mas < 50% da amplitude normal possível

3 grave: movimentos da perna ou pé > 50% mas < 75% da amplitude normal possível

4 extrema: movimentos da perna ou pé > 75% da amplitude normal possível

Tronco

0 nenhuma

1 ligeira: flexão do tronco < 25% da amplitude normal possível

2 moderada: flexão do tronco > 25% mas < 50% da amplitude normal possível

3 grave: flexão do tronco > 50% mas < 75% da amplitude normal possível

4 extrema: flexão do tronco > 75% da amplitude normal possível

Capítulos 2.1 e 2.2

HOSPITAL DE EGAS MONIZ

Serviço de Neurologia - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Doença de Parkinson

Protocolo

Doentes

Nome _____

Nº. Processo _____

Contacto _____

Data de Nascimento ____/____/____

Idade ____

Anos de escolaridade ____

Hoehn e Yahr ____

Tempo de evolução da doença (anos) ____

Medicação (dose em mg/dia)

L-Dopa ____ Ropinerol ____ Pergolide ____ Bromocriptina ____
Outro _____

UPDRS (motor) ____

MMSE ____

FAB ____

II. Atividades da vida diária

8. Fala

0= normal

1= compromisso ligeiro. Nenhuma dificuldade em ser entendido.

2= compromisso moderado. Necessário repetir respostas, poucas vezes.

3= compromisso grave. Necessário repetir respostas, frequentemente.

4= perda completa da articulação verbal.

9. Sialorreia

0= normal

1= excesso mínimo de saliva, mas perceptível. Hiperssialorreia noturna.

2= excesso moderado de saliva. Hiperssialorreia diurna, ocasional.

3= excesso acentuado de saliva. Hiperssialorreia frequente.

4= Hiperssialorreia permanente. Necessita de lenço constantemente.

10. Deglutição

0= normal

1= engasgamento raro

2= engasgamento ocasional

3= deglute apenas alimentos moles.

4= necessita de sonda nasogástrica ou gastrostomia.

11. Escrita

0= normal

1= um pouco lenta ou pequena.

2= menor e mais lenta, mas as palavras são compreensíveis.

3= gravemente comprometida. Nem todas as palavras são comprometidas.

4= a maioria das palavras não são compreensíveis

12. Cortar ou manipular alimentos

0= normal

1= lento e desajeitado, mas não precisa de ajuda.

2= capaz de cortar os alimentos, embora desajeitado e lento. Pode precisar de ajuda.

3= alimento cortado por outros, ainda pode alimentar-se, embora lentamente.

4= precisa ser alimentado por outros.

13. Vestir

0= normal.

1= lento, mas não precisa de ajuda.

2= necessita de ajuda para abotoar e colocar os braços em mangas de camisa.

3= necessita de bastante ajuda, mas consegue fazer algumas coisas sozinho.

4= não consegue vestir-se (nenhuma peça) sem ajuda.

14. Higiene

0= normal.

1= lento mas não precisa de ajuda.

2= precisa de ajuda no chuveiro ou banheira, ou muito lento nos cuidados de higiene.

3= necessita de assistência para se lavar, escovar os dentes, pentear-se, ir à casa de banho.

4= sonda vesical ou outra ajuda mecânica.

15. Voltar-se no leito e ajeitar roupas de cama.

0= normal.

1= lento e desajeitado, mas não precisa de ajuda.

2= pode virar-se sozinho na cama ou ajeitar os lençóis, mas com grande dificuldade.

3= pode iniciar, mas não consegue virar-se na cama ou ajeitar os lençóis.

4= não consegue fazer nada.

16. Tremor

0= ausente.

1= presente, mas infrequente.

2= moderado, mas incomoda o doente.

3= grave, interfere com muitas actividades.

4= marcado, interfere na maioria das actividades.

17. Queixas sensitivas relacionadas com parkinsonismo

0= nenhuma.

1= dormência e formigueiro ocasional, alguma dou.

2= dormência, formigueiro e dou frequente, mas suportável.

3= sensações dolorosas frequentes.

4= dou insuportável.

III. Exame motor

18. Fala

0= normal.

1= perda discreta da expressão, volume ou dicção.

2= compromisso moderado. Arrastado, monótono, mas compreensível.

3= compromisso grave, difícil de ser entendido.

4= incompreensível.

19. Expressão facial

0= normal.

1= hipomímia mínima.

2= diminuição ligeira, mas anormal, da expressão facial.

3= hipomímia moderada, lábios caídos/afastados pou algum tempo.

4= fácies em máscara ou fixa, com pedra grave ou total da expressão facial. Lábios afastados a maior parte do tempo.

20. Tremor de repouso

0= ausente.

1= presente, mas infrequente ou ligeiro.

2= persistente, mas de pouca amplitude, ou moderado em amplitude, mas presente de maneira intermitente.

3= moderado em amplitude, mas presente a maior parte do tempo.

4= com grande amplitude e presente a maior parte do tempo.

21. Tremor postural ou de ação nas mãos

0= ausente

1= ligeiro, presente com a ação.

2= moderado em amplitude, presente com a ação.

3= moderado em amplitude tanto na ação quanto mantendo a postura.

4= grande amplitude, interferindo com a alimentação.

22. Rigidez (movimento passivo das grandes articulações, com o doente sentado e relaxado, ignorar roda denteada)

0= ausente

1= pequena ou detectável somente quando activado por movimentos em espelho de outros.

2= ligeiro e moderado.

3= grave, mas pode realizar o movimento completo da articulação.

4= grave e o movimento completo da articulação só ocorre com grande dificuldade.

23. Movimento de pinça – opor indicador e polegar em sequências rápidas com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez.

0= normal

1= ligeira lentidão e/ou redução da amplitude.

2= compromisso moderado. Fadiga precoce. Pode apresentar paragem ocasional durante o movimento.

3= compromisso grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paragens durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

24. Movimentos das mãos (abrir e fechar as mãos em movimentos rápidos e sucessivos e com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez).

0= normal

1= ligeira lentidão e/ou redução da amplitude.

2= compromisso moderado. Fadiga precoce. Pode apresentar paragem ocasional durante o movimento.

3= compromisso grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paragens durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

25. Movimentos rápidos alternados das mãos (pronação e supinação das mãos, horizontal ou verticalmente, com a maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente).

0= normal

1= ligeira lentidão e/ou redução da amplitude.

2= compromisso moderado. Fadiga precoce. Pode apresentar paragem ocasional durante o movimento.

3= compromisso grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paragens durante o movimento.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

26. Agilidade das pernas (bater o calcanhar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna, a amplitude do movimento deve ser de cerca de $\pm 7,5$ cm).

0= normal

1= ligeira lentidão e/ou redução da amplitude.

2= compromisso moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar paragem ocasional durante o movimento.

3= compromisso grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paragens durante o movimento.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

27. Bradicinesia e hipócinésia globais (combinação de hesitação, diminuição do balançar dos braços, pobreza e diminuição da amplitude de movimentos em geral)

0= nenhum.

1= lentidão mínima. Podia ser normal em algumas pessoas. Possível redução na amplitude.

2= movimento definitivamente anormal. Pobreza de movimento e um certo grau de lentidão.

3= lentidão moderada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

4= lentidão acentuada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

28. Postura

0 = Erecta. Normal.

1 = Ligeiramente curvado para frente, poderia ser normal em alguém mais velho.

2 = Postura moderadamente curvada, definitivamente anormal, pode estar ligeiramente inclinado para um lado.

3 = e Postura severamente curvada, com cifose, pode estar moderadamente inclinado para um lado.

4 = Flexão marcada, com extrema anormalidade da postura.

29. Marcha

1 = anda devagar, passos arrastados (shuffle) ou curtos, mas sem festinação ou anteropulsão.

2 = Anda com dificuldade, mas requer pouca ou nenhuma assistência; podeter alguma festinação, passos curtos, ou anteropulsão.

3 = Grave perturbação da marcha, exigindo assistência.

4 = Marcha impossível, mesmo com ajuda.

30. Estabilidade postural

(Resposta a deslocamento posterior súbito, forte, produzido sobre os ombros enquanto o paciente mantém a estação de pé, com os olhos abertos e os pés ligeiramente afastados. O doente é avisado do procedimento.)

0 = Normal.

1 = Retropulsão, mas recupera sem ajuda.

2 = Ausência de resposta postural; cairia se não for amparado pelo examinador.

3 = Muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente.

4 = Incapaz manter a estação de pé sem assistência.

31. Bradicinesia global

(Combinação de hesitação, lentidão, diminuição da amplitude, encurtamento do balanceio dos braços, e pobreza de movimentos em geral.)

0 = Nenhuma.

1 = Lentidão mínima, dando ao movimento um caráter deliberado; poderia ser normal em algumas pessoas.

2 = leve grau de lentidão e pobreza de movimento que é definitivamente anormal.

Alternativamente, alguns reduzido amplitude.

3 = Lentidão moderada, pobreza ou amplitude de movimento reduzida.

4 = Lentidão marcada, pobreza ou amplitude de movimento reduzida.

IV. Complicações da terapêutica (na última semana)

A. Discinésias

32. Duração: Em que porção do dia estão as discinésias presentes?

(Dados da Anamnese, podendo ser modificados pela observação.)

0 = Nenhuma

1 = 1-25% do dia.

2 = 26-50% do dia.

3 = 51-75% do dia.

4 = 76-100% do dia.

33. Incapacidade: Quão incapacitantes são as discinésias?

0 = Não incapacitantes.

1 = Ligeiramente incapacitantes.

2 = Moderadamente incapacitantes.

3 = Gravemente incapacitantes.

4 = Totalmente incapacitado

35. Discinésias dolorosas: Quão dolorosas são as discinésias?

- 0 = Sem discinésias dolorosas.
- 1 = Ligeiramente dolorosas.
- 2 = Moderadamente dolorosas.
- 3 = Gravemente dolorosas.
- 4 = Muito gravemente dolorosas.

36. Presença de Distonia Matinal

- 0 = Não
- 1 = Sim

B. Flutuações motoras

36. Presença de períodos de off previsíveis ?

- 0 = Não
- 1 = Sim

37. Presença de períodos de off imprevisíveis?

- 0 = Não
- 1 = Sim

38. Os períodos de off surgem subitamente, em poucos segundos ?

- 0 = Não
- 1 = Sim

39. Que porção do dia está o doente em off, em média?

- 1 = 1-25% do dia.
- 2 = 26-50% do dia.
- 3 = 51-75% do dia.
- 4 = 76-100% do dia.

Escala de HOEHN AND YAHR

Estadio 0 = Sem sinais da doença

Estadio 2 = Doença unilateral

Estadio 1.5 = Envolvimento unilateral e axial

Estadio 2 = Doença bilateral, sem alteração do equilíbrio

Estadio 2.5 = Doença bilateral ligeira, com recuperação no teste de retropulsão

Estadio 3 = Doença moderada bilateral; alguma instabilidade postural; fisicamente independente.

Estadio 4 = Incapacidade grave; ainda capaz de manter a estação de pé e andar sem ajuda

Estadio 5 = Em cadeira de rodas ou acamado.

Avaliação das Funções Cognitivas

Frontal Assessment Battery

Nome: _____

Idade: _____ Escolaridade: _____ Data: _____ de _____ de _____

1. Semelhanças (conceptualização)

“Diga em que são semelhantes...”

Uma banana e uma laranja

No caso da resposta ser totalmente errada (“não têm nada de semelhante”) ou parcialmente errada (“ambas têm pele”), ajudar, dizendo: “a banana e a laranja são ambas...”. Mesmo que o doente responda correctamente após a ajuda, a pontuação é 0. Nos itens seguintes não deve ser dada nenhuma ajuda.

Uma mesa e uma cadeira

Uma tulipa, uma rosa e uma margarida

Pontuação (só se consideram correctas as respostas por categorias: frutos, mobília e flores):

Três correctas 3

Duas correctas 2

Uma correcta 1

Nenhuma correcta 0

2. Fluência fonémica (flexibilidade mental)

“Diga todas as palavras que se lembrar que comecem com a letra P, excepto nomes próprios e apelidos.”

Se durante os primeiros 5 segundos o doente não der nenhuma resposta, dizer: “por exemplo, pato”. Se ao fim de 10 segundos o doente continuar sem responder, estimulá-lo dizendo: “qualquer palavra que comece com a letra P”. A duração da tarefa é de 60 segundos.

Pontuação (repetições de palavras ou variações [e.g., pato, patinho], apelidos e nomes próprios não

são considerados respostas correctas):

Mais de nove palavras 3

Seis a nove palavras 2

Três a cinco palavras 1

Menos de três palavras 0

3. Séries motoras (programação)

“Olhe com atenção para aquilo que estou a fazer.”

O examinador, sentado em frente ao doente, executa sozinho três vezes, com a mão esquerda, a série de Luria “punho-eixo-palma”. Em seguida, diz: “Agora, com a sua mão direita, faça o mesmo, primeiro comigo, depois sozinho”. Executa a série três vezes com o doente e depois diz-lhe: “agora, continue sozinho”.

Pontuação:

Seis séries correctas consecutivas sozinho 3

Pelo menos três séries correctas consecutivas sozinho 2

Não consegue sozinho mas executa três séries consecutivas com o examinador 1

Não executa três séries consecutivas, nem sozinho, nem com o examinador 0

4. Instruções antagónicas (sensibilidade à interferência)

“Bata duas vezes na mesa quando eu bater uma”

Para ter a certeza que o doente compreendeu a instrução faça uma série de três ensaios: 1-1-1.

“Bata uma vez na mesa quando eu bater duas”

Fazer série de três ensaios: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

Pontuação:

Sem erros 3

Um ou dois erros 2

Mais de dois erros 1

O paciente bate igual ao examinador pelo menos quatro vezes consecutivas 0

5. Go-No-Go (controle inibitório)

“Bata uma vez na mesa quando eu bater uma vez”

Fazer série de três ensaios: 1-1-1.

“Quando eu bater duas vezes, não bata”

Fazer série de três ensaios: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

Pontuação:

Sem erros 3

Um ou dois erros 2

Mais de dois erros 1

O paciente bate igual ao examinador pelo menos quatro vezes consecutivas 0

6. Comportamento de preensão (autonomia ambiental)

“Não aperte as minhas mãos”

O examinador, sentado em frente ao doente, coloca as mãos deste com a palma para cima sobre os joelhos do doente. Sem dizer nada, coloca as suas mãos sobre as do doente para ver se ele as aperta espontaneamente. Se as apertar, o examinador tenta novamente depois de lhe dizer: “agora, não aperte as minhas mãos”.

Pontuação:

Não aperta as mãos do examinador 3

Hesita e pergunta o que fazer 2

Aperta as mãos do examinador sem hesitação 1

Aperta as mãos do examinador mesmo depois de lhe ter sido dito para não o fazer 0

Total: _____

Máximo

(18

pontos)

Mini Mental State Examination (MMSE)

1. Orientação (1 ponto por cada resposta correcta)

Em que ano estamos? _____

Em que mês estamos? _____

Em que dia do mês estamos? _____

Em que dia da semana estamos? _____

Em que estação do ano estamos? _____

Nota: _____

Em que país estamos? _____

Em que distrito vive? _____

Em que terra vive? _____

Em que casa estamos? _____

Em que andar estamos? _____

Nota: _____

2. Retenção (contar 1 ponto por cada palavra correctamente repetida)

"Vou dizer três palavras; queria que as repetisse, mas só depois de eu as dizer todas; procure ficar a sabê-las de cor".

Pêra _____

Gato _____

Bola _____

Nota: _____

3. Atenção e Cálculo (1 ponto por cada resposta correcta. Se der uma errada mas depois continuar a subtrair bem, consideram-se as seguintes como correctas. Parar ao fim de 5 respostas)

"Agora peço-lhe que me diga quantos são 30 menos 3 e depois ao número encontrado volta a tirar 3 e repete assim até eu lhe dizer para parar".

27_ 24_ 21_ 18_ 15_

Nota: _____

4. Evocação (1 ponto por cada resposta correcta.)

"Veja se consegue dizer as três palavras que pedi há pouco para decorar".

Pêra _____

Gato _____

Bola _____

Nota: _____

5. Linguagem (1 ponto por cada resposta correcta)

a. "Como se chama isto? Mostrar os objectos:

Relógio _____

Lápis _____

Nota: _____

b. "Repita a frase que eu vou dizer: O RATO ROEU A ROLHA"

Nota: _____

c. "Quando eu lhe der esta folha de papel, pegue nela com a mão direita, dobre-a ao meio e ponha sobre a mesa"; dar a folha segurando com as duas mãos.

Pega com a mão direita _____

Dobra ao meio _____

Coloca onde deve _____

Nota: _____

d. "Leia o que está neste cartão e faça o que lá diz". Mostrar um cartão com a frase bem legível, "FECHE OS OLHOS"; sendo analfabeto lê-se a frase.

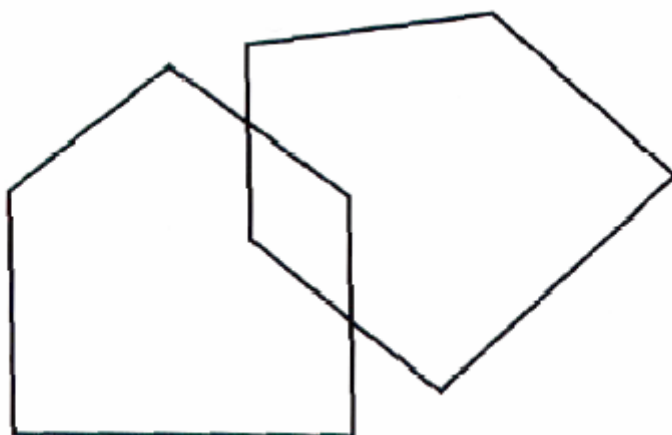
Fechou os olhos _____

Nota: _____

e. "Escreva uma frase inteira aqui". Deve ter sujeito e verbo e fazer sentido; os erros gramaticais não prejudicam a pontuação.

Frase:

Nota: _____



6. Habilidade Construtiva (1 ponto pela cópia correcta.)

Deve copiar um desenho. Dois pentágonos parcialmente sobrepostos; cada um deve ficar com 5 lados, dois dos quais intersectados. Não valorizar tremor ou rotação.

Cópia:

Nota: _____

TOTAL(Máximo 30 pontos): _____

Considera-se com defeito cognitivo: • analfabetos ¡Ü 15 pontos

• 1 a 11 anos de escolaridade ¡Ü 22

• com escolaridade superior a 11 anos ¡Ü 27

Capítulo 2.3 e 2.4

Repete Folha de Registo de Capítulo 2.1, FAB, MMSE e UPDRS

Avaliação da Perturbação do Comportamento do Sono REM

REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire

	Pergunta	Resposta
1	Eu por vezes tenho sonhos vívidos (que parecem quase realidade)	Sim / Não
2	Os meus sonhos frequentemente tem um conteúdo agressivo ou cheio de acção.	Sim / Não
3	O conteúdo dos sonhos em grande parte corresponde ao meu comportamento nocturno.	Sim / Não
4	Eu sei que os meus braços ou as minhas pernas se movem quando estou a dormir	Sim / Não
5	Por causa disso, já (quase que) me magoei ou já (quase que) magoei a pessoa que dormia comigo	Sim / Não
6	Eu tenho ou já tive os seguintes fenómenos durante os meus sonhos:	
6.1.	Falar, gritar, praguejar, rir alto	Sim / Não
6.2.	Movimentos súbitos dos membros, “lutas”	Sim / Não
6.3.	Gestos, movimentos complexos, que são desnecessários durante o sono, por exemplo, acenar, cumprimentar, enxotar insectos, quedas da cama	Sim / Não
6.4.	Coisas que caíram à volta da cama, por exemplo, o candeeiro da mesinha de cabeceira, livros, óculos	Sim / Não
7	Acontece-me acordar por causa dos movimentos que faço.	Sim / Não
8	Depois de acordar, a maioria das vezes lembro-me bem do que sonhei.	Sim / Não
9	O meu sono é frequentemente conturbado.	Sim / Não
10	Eu tenho/tive uma doença do sistema nervoso (eg. Trombose, traumatismo craniano, Parkinson, Síndrome das pernas inquietas, narcolepsia, depressão, epilepsia, doenças inflamatórias do cérebro? Se sim, qual? _____	Sim / Não

Capítulo 2.5

Repete Folha de Registo de Capítulo 2.1, FAB, MMSE e UPDRS

Caso N°

Rastreio de sintomas psiquiátricos
nas fases iniciais da doença de
Parkinson

FICHA DE DOENTE

Investigador:

Data:

SCL-90-R

Nome _____

Idade _____ Profissão _____ Data
____/____/____

Instruções

A seguir vai encontrar uma lista de problemas e queixas médicas que algumas pessoas costumam ter. Por favor leia cada uma das questões cuidadosamente e assinale as que, nos últimos 2 meses, o(a) têm preocupado ou dado cuidados. Não há respostas “erradas” ou “certas” ou para dar uma “boa impressão”, são apenas problemas ou queixas que cada um sentiu ou sente e como tal devem ser consideradas. As respostas estão sujeitas a segredo profissional. Não deixe nenhuma questão em branco.

Em que medida sofreu das seguintes queixas:		Nunca	Pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	Dores de cabeça.					
2	Nervosismo ou tensão interior.					
3	Pensamentos desagradáveis e repetitivos que não lhe deixam a mente.					
4	Sensações de desmaio ou tonturas.					
5	Perda do interesse ou prazer sexual.					
6	Sentir-se criticado pelos outros.					
7	Ter a impressão de que alguém pode controlar os seus pensamentos.					
8	Ter a impressão de que os outros são culpados da maioria dos seus problemas.					
9	Dificuldade em se lembrar das coisas.					
10	Preocupado com a sujidade ou com a falta de cuidado.					
11	Sentir-se facilmente irritado ou zangado.					
12	Dores no coração ou no peito.					
13	Medo da rua ou dos espaços abertos.					

14	Falta de força ou lentidão.					
15	Pensamentos de acabar com a vida.					
16	Ouvir vozes que as outras pessoas não ouvem.					
17	Tremuras.					
18	Sentir que a maioria das pessoas não são de confiança.					
19	Falta de apetite.					
20	Choro fácil.					
21	Sentir timidez ou falta de à vontade perante o sexo oposto.					
22	Ter a impressão de se sentir preso ou apanhado em falta.					
23	Sentir medo súbito sem razão aparente.					
24	Impulsos de temperamento que não consegue controlar.					
25	Sentir medo de sair de casa sozinho.					
26	Sentimentos de culpa.					
27	Dores no fundo das costas (cruzes).					
28	Sentir-se bloqueado para terminar as suas tarefas.					
29	Sentir-se só.					
30	Sentir-se triste.					
31	Preocupado em demasia.					
32	Não ter interesse por nada.					
33	Sentir-se amedrontado.					
34	Melindrar-se facilmente.					
35	Ter a impressão de que as outras pessoas conhecem os seus pensamentos secretos.					
36	Sentir-se que os outros não o compreendem ou não vivem os seus problemas.					
37	Sentir que as outras pessoas não são amigas ou não gostam de si.					
38	Fazer as coisas muito devagar para ter a certeza de que fica bem feito.					
39	Palpitações ou batimentos rápidos do coração.					
40	Vontade de vomitar ou mal estar do estômago.					
41	Sentir-se inferior aos outros.					
42	Sentir dores nos músculos.					

43	Sentir que é observado ou comentado pelos outros.					
44	Dificuldades em adormecer.					
45	Sentir necessidade de verificar várias vezes o que faz.					
46	Dificuldades em tomar decisões.					
47	Medo de viajar de autocarro, metro ou comboio.					
48	Dificuldades em respirar (sensação de falta de ar).					
49	Afrontamentos ou calafrios.					
50	Evitar certos lugares ou actividades porque lhe causam medo.					
51	Sensação de cabeça vazia.					
52	Adormecimentos ou picadas (formigueiro) no corpo.					
53	Nó na garganta.					
54	Sentir-se sem esperança perante o futuro.					
55	Dificuldades de concentração.					
56	Sensações de fraqueza em algumas partes do corpo.					
57	Sentir-se tenso ou aflito.					
58	Sentir as pernas ou os braços pesados.					
59	Pensar na morte ou que vai morrer.					
60	Comer demais.					
61	Não se sentir à vontade quando é observado ou falam a seu respeito.					
62	Ter pensamentos que não são os seus próprios.					
63	Ter impulsos de bater, ofender ou ferir alguém.					
64	Acordar muito cedo de manhã.					
65	Ter de repetir várias vezes as mesmas acções como tocar, contar ou lavar-se.					
66	Sono agitado ou perturbado.					
67	Ter impulsos para destruir ou partir as coisas.					
68	Ter pensamentos ou crenças que os outros não partilham.					
69	Sentir-se muito embaraçado junto de outras pessoas.					
70	Sentir-se mal no meio de multidões, como em lojas ou no cinema.					
71	Sentir que tudo constitui um esforço.					
72	Ataques de terror ou de pânico.					

73	Sentir-se pouco à vontade quando come ou bebe em lugares públicos.					
74	Envolver-se frequentemente em discussões.					
75	Sentir-se nervoso quando fica só.					
76	Sentir que as pessoas não dão o devido valor às suas capacidades.					
77	Sentir-se sozinho mesmo quando está com pessoas.					
78	Sentir-se tão desassossegado que não consegue manter-se quieto.					
79	Sentir-se sem préstimo ou sem valor.					
80	Ter a sensação que algo de mau lhe está para acontecer.					
81	Gritar ou atirar coisas.					
82	Medo de desmaiar em público.					
83	Ter a impressão que se deixasse as outras pessoas se aproveitariam de si.					
84	Ter pensamentos acerca do sexo que o incomodam bastante.					
85	Ter a ideia de que deveria ser castigado pelos seus pecados.					
86	Pensamentos ou imagens de natureza assustadora.					
87	Ter a ideia de que algo grave se está a passar no seu corpo.					
88	Nunca se sentir “próximo” de outra pessoa.					
89	Sentimentos de culpa.					
90	Ter a ideia de que alguma coisa não regula bem na sua mente.					

Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

*Pontue os itens 1-14 tendo por base o que é referido pelo doente durante a entrevista.
Os itens 7, 12 e 13 são também codificados tendo por base o comportamento observado durante a entrevista.*

NA – não avaliado

1 – ausente

2 – muito ligeiro

3 – ligeiro

4 – moderado

5 – moderadamente grave

6 – grave

7 – extremamente grave

	NA	1	2	3	4	5	6	7
1. Preocupação somática								
2. Ansiedade								
3. Depressão								
4. Tendências suicidárias								
5. Sentimentos de culpa								
6. Hostilidade								
7. Humor exaltado								
8. Grandiosidade								
9. Desconfiança								
10. Alucinações								
11. Conteúdo insólito do pensamento								
12. Comportamento bizarro								
13. Negligência da própria pessoa								
14. Desorientação								
<i>Os itens 15-24 são codificados tendo por base o comportamento e o discurso observados durante a entrevista</i>								
15. Desorganização conceptual								
16. Embotamento afectivo								
17. Ressonância afectiva								
18. Lentificação motora								
19. Tensão								
20. Ausência de colaboração								
21. Excitabilidade								
22. Distractibilidade								
23. Hiperactividade motora								
24. Maneirismos								

Capítulo 2.6

Repete Folha de Registo de Capítulo 2.1, FAB, MMSE e UPDRS

Questionário para Perturbações Impulsivas-Compulsivas na Doença de Parkinson

Respondido por: _____ Doente _____ Outro informador* _____ Doente e Informador

Nome _____ do _____ doente:

Data: _____

*Se a informação está a ser fornecida por um informador, deve responder às perguntas com base no seu entendimento do doente.

Responda a TODAS AS PERGUNTAS baseado em COMPORTAMENTOS EM QUALQUER ALTURA DURANTE A DOENÇA DE PARKINSON QUE DUREM PELO MENOS 4 SEMANAS

A. JOGO

1. Pensa que tem ou teve, ou há pessoas que pensam que tem ou teve, um problema relacionado com jogo excessivo (tais como casinos, jogos na internet, lotarias, raspadinhas, apostas, máquinas de jogo ou póker)?

___ Sim (Actual ☐ Passado ☐ Antes DP ☐)

___ Não

2. Tem ou teve dificuldade em controlar os seus comportamentos de jogo (tais como aumentar esses comportamentos ao longo do tempo, ou ser difícil diminuir ou parar)?

___ Sim (Actual ☐ Passado ☐ Antes DP ☐)

___ Não

B. SEXO

1. Pensa que tem ou teve, ou há pessoas que pensam que tem ou teve, um problema com demasiados comportamentos sexuais (tais como fazer exigências sexuais a outras pessoas, promiscuidade, prostituição, alteração na orientação sexual, masturbação, actividade sexual na internet ou por telefone, ou pornografia)?

___ Sim (Actual ☐ Passado ☐ Antes DP ☐)

___ Não

2. Pensa ou pensou excessivamente acerca de comportamentos sexuais (tal como ter dificuldade em tirar estas ideias da cabeça ou ter sentimentos de culpa)?

___ Sim (Actual ☐ Passado ☐ Antes DP ☐)

___ Não

C. COMPRAS

1. Pensa que tem ou teve, ou há pessoas que pensam que tem ou teve, um problema relacionado com excesso de compras (tais como comprar quantidades excessivas de algumas coisas ou comprar coisas que não precisa ou não vai usar)?

___ Sim (Actual ☐ Passado ☐ Antes DP ☐)

___ Não

2. Tem ou teve comportamentos com o objectivo específico de poder continuar a a fazer compras (tais como esconder o seu comportamento, mentir, acumular coisas, pedir dinheiro emprestado, acumular dívida, roubar ou estar envolvido em outras actividades ilegais)?

___ Sim (Actual ☐ Passado ☐ Antes DP ☐)

___ Não

D. COMER

1. Pensa que tem ou teve, ou há pessoas que pensam que tem ou teve, hábitos ou comportamentos alimentares excessivos (tais como comer quantidades maiores ou comidas diferentes do que era normal no passado, ou comer mais rapidamente do que o normal, até se sentir cheio e desconfortável, ou comer quando não tem fome)?

___ Sim (Actual ☐ Passado ☐ Antes DP ☐)

___ Não

2. Acha que tem ou teve impulsos ou desejos para comer que são excessivos ou que lhe causam sofrimento (incluindo ficar agitado ou irritado quando não pode satisfazer esse impulso)?

___ Sim (Actual ☐ Passado ☐ Antes DP ☐)

___ Não

E. OUTROS COMPORTAMENTOS

Pensa que passa ou passou demasiado tempo, ou há pessoas que pensam que passa ou passou demasiado tempo...

1. Em tarefas específicas, passatempos ou outras actividades organizadas (tais como escrever, pintar, jardinar, fazer reparações/consertos ou desmontar coisas, colecionar, usar o computador, trabalhar em projectos, etc.)?

___ Sim (Actual ☐ Passado ☐ Antes DP ☐)

___ Não

2. Repetir certas actividades motoras simples (tais como limpar, arrumar, manipular, observar, classificar, organizar ou ordenar objectos, etc.)?

___ Sim (Actual ☐ Passado ☐ Antes DP ☐)

___ Não

3. Andar ou conduzir sem qualquer finalidade ou objectivo específico?

___ Sim (Actual ☐ Passado ☐ Antes DP ☐)

___ Não

F. USO DE MEDICAMENTOS

1. Pensa ou pensou, ou há pessoas que pensam ou pensaram, que consome de forma mantida quantidades excessivas dos seus medicamentos para a doença de Parkinson?

___ Sim (Actual ☐ Passado ☐ Antes DP ☐)

___ Não

2. Tem ou teve dificuldade em controlar o seu consumo de medicamentos para a doença de Parkinson (tais como sentir um forte desejo para consumir mais medicação, ou ficar de mau humor ou sentir-se desmotivado com as doses mais baixas)?

___ Sim (Actual ☐ Passado ☐ Antes DP ☐)

___ Não

Hospital Egas Moniz

Hidrocefalia de Pressão Normal

Protocolo de Investigação Inicial

REGISTO

Identificação

Nome _____

Data de nascimento / /

N.º processo

Contactos

Data de internamento / /

Data da 1ª observação / /

Diagnóstico

1. Não HPN

Encefalopatia vascular	Demência vascular
Parkinsonismo vascular	Síndrome Parkinsónica
Doença de Parkinson	Demência não vascular

Outro _____

1. HPN

a) Segundo o mecanismo

1. Comunicante
2. Não comunicante
 - i) Local da obstrução _____
 - ii) Causa da obstrução _____

b) Segundo a etiologia

1. HPNI
2. HPNS a
 - HSA Meningite AVC _____
 - Outra causa _____
 - Antecedente eventualmente responsável _____

Caracterização Clínica

1. Evolução da doença

a) Início das queixas _____

b) Altura em que foi posta a hipótese diagnóstica

c) Modo de apresentação

i) Elementos da tríade à altura do estudo

Marcha Demência Incontinência urinária

ii) Sintoma inicial

Marcha Demência Incontinência urinária Simultânea

2. Caracterização do quadro clínico

a) Marcha

i) Sintomas

ii) Sinais

Marcha impossível

Alteração da marcha tipo subcortical hipocinético

Passos curtos Lentidão Arrastamento dos pés (*shuffling*)

Festinação Freezing Start hesitation

Voltas em bloco Melhoria com estímulo sensorial

Sinais parkinsonianos associados (tremor de repouso, bradicinesia generalizada, etc)

Alteração da Marcha de tipo Frontal

Passos curtos Alargamento da base de sustentação Freezing

Desequilíbrio Ajustamento posturais anormais Apraxia MIs

Postura rígida (tronco/pernas) Sem melhoria com estímulo sensorial

Sintomas associados (sind. Pseudobulbar, sind. frontal, s. piramidais, s. primitivos.)

b) Demência

i) Sintomas _____

MMS)

ii) Impressão clínica

Síndrome frontal Bradipsiquismo Disfunção cortical

c) Incontinência Urinária

Sem alterações(1) Urgência urinária(2) Incontinência episódica (3)

Incontinência persistente (4) Inatenção para a micção (5)

(6) Patologia urológica concomitante (inf. urinária, HBP, etc).

d) Imagem (RM)

	<i>Sem lesão (0)</i>		<i>Lesão focal (1)</i>		<i>Confluência de lesões (2)</i>		<i>Envolvimento difuso (3)</i>	
<i>Frontal (sulco central)</i>								
<i>Parieto-occipital</i>								
<i>Temporal (porção posterior sulco Sylvius – trigono laterais)</i>								
<i>Gânglios base</i>								
<i>Infratentorial</i>								

5. Antecedentes Pessoais

a) Factores de risco cérebro-vascular

i) Factores de risco

HTA Dislipidémia AVC/AIT anterior Tabagismo
Doença cardíaca Doença vascular periférica DM

ii) Lesões nos exames de imagem(tipo, localização)

AVC isquémico _____ AVC hemorrágico _____
Lesões lacunares _____ Leucoencefalopatia vascular

b) Causa secundária de HPN

Nenhuma HSA Hematoma subdural
Traumatismo CE (c/ perda de conhecimento) Meningite Outra

c) Outros antecedentes _____

Previsão de resposta à terapêutica

1. Punção lombar evacuadora 1/Drenagem lombar externa 1

a) Pressão de abertura _____

b) Avaliação da marcha e equilíbrio

i) Observação pré punção

1. *Tempo para percorrer 10 metros (ida e volta)* _____

2. *Nº. de passos por 10 metros (ida e volta)* _____

3. *Nº. de passos por volta* _____

4. *Pontuação do teste de retropulsão* _____

(0-mantém posição, 1-um passo para trás, sem queda, 2-mais do que um passo para trás, sem queda, 3-vários passos para trás, cairia se não fosse amparado, 4-queda para trás, sem dar passos)

ii) Observação após punção

Imediata	1. _____	2. _____	3. _____	4. _____
3 horas	1. _____	2. _____	3. _____	4. _____
24 horas	1. _____	2. _____	3. _____	4. _____
72 horas	1. _____	2. _____	3. _____	4. _____

2. RM encefálica – estudo da dinâmica de LCR

VBD _____

Terapêutica

1. Derivação ventrículo-peritoneal, com válvula de pressão programável

a. Pressão de abertura inicial _____

b. Reajustes

Causa					
Tempo					
Pressão					

2. Outro tipo de derivação/válvula

Tipo de derivação/válvula _____

Porquê _____

c) Complicações

i) Nenhuma

ii) Tipo

Hematoma subdural Infecção intracraniana _____ Infecção

extracraniana _____ AVC isquêmico _____

AVC hemorrágico _____ Epilepsia sintomática _____

Outra (s) _____

iii) Quando ?

iii) Consequência

Morte Defeito neurológico permanente

Defeito neurológico transitório Nenhuma consequência

iv) Necessidade de reintervenção

Qual _____

Porquê _____

3. Outra decisão terapêutica

Qual

Porquê _____

Hidrocefalia de Pressão Normal

Estudo de seguimento

Nome

Data de nascimento / /
Nº. processo
Contactos

Caso nº _____

Revisão dos dados da primeira avaliação

1. Data do Internamento __/__/__
2. a) Médico que referencia _____
2. b) Médicos(s) que assina(m) a alta _____
3. Sujeito a Protocolo Sim ☐ Não ☐
4. Diagnóstico HPN I ☐
 HPN S ☐
 Outro _____
5. Variação Marcha após PL evacuadora
 Velocidade da Marcha _____
 Amplitude do Passo _____
 Teste Retropulsão _____
 Nº. Passos Volta _____
6. VBM _____

7. Decisão terapêutica

a) Cirúrgica ☐

b) Não cirúrgica ☐ causa aparente _____

8. Terapêutica efectivamente realizada

a) Médica _____

Se indicação cirúrgica apontar causa: Recusa do doente ☐
Contra-indicação cirúrgica ou
anestésica ☐
Outra _____

b) Cirúrgica

Data ____/____/____

Neurocirurgião _____

Shunt ventrículo-peritoneal ☐ válvula _____

Outra _____

9. Data do contacto ____/____/____

Não contactável ☐

Impossível reavaliação ☐

Reavaliação ☐

10. Se não reavaliável

a) Condição actual

Vivo ☐

Falecido ☐ Quando ____/____/____

Causa atribuível HPN ☐ Qual _____

Causa não atribuível HPN ☐ Qual _____

b) Estado motor

Não determinável com segurança ☐

Ambulatório ☐ Independente ☐

Com ajuda ☐

Acamado ☐

Causa atribuível HPN ☐

Causa não atribuível HPN ☐ Qual _____

Desde quando _____

c) Estado cognitivo

Não determinável com segurança ☐

Demente ☐

Desde quando _____

Não demente mas com defeito cognitivo ☐

Desde quando _____

Íntegro ☐

11. Incontinência urinária

Sim ☐

Desde quando _____

Não ☐

12. Se não contactável

Data da ultima informação recolhida do processo ____/____/____

Reavaliação

1. Data ____/____/____

2. Caracterização da marcha

Alteração da marcha tipo subcortical hipocinético

- Passos curtos ☐ Lentidão ☐ Arrastamento dos pés (*shuffling*) ☐
Festinação ☐ Freezing ☐ Start hesitation ☐
Voltas em bloco ☐ Melhoria com estímulo sensorial ☐
Sinais parkinsonianos associados (tremor de repouso, bradicinesia generalizada, etc.) ☐

Alteração da Marcha de tipo Frontal

- Passos curtos ☐ Alargamento da base de sustentação ☐ Freezing ☐
Desequilíbrio ☐ Ajustamento posturais anormais ☐ Apraxia MIS ☐
Postura rígida (tronco/pernas) ☐ Sem melhoria com estímulo sensorial ☐
Sintomas associados (sind. Pseudobulbar, sind. frontal, s. piramidais, s. primitivos.) ☐

3. Prova de marcha

- a) Tempo para percorrer 10 metros (ida e volta) _____
b) N°. de passos por 10 metros (ida e volta) _____
c) N°. de passos por volta _____
d) Pontuação do teste de retropulsão _____

(0-mantém posição, 1-um passo para trás, sem queda, 2-mais do que um passo para trás, sem queda, 3-vários passos para trás, cairia se não fosse amparado, 4-queda para trás, sem dar passos)

4. Demência

Sim ☐

Não ☐

MMSE _____

5. Incontinência Urinária

- Sem alterações ☐ Urgência urinária ☐ Incontinência episódica ☐
Incontinência persistente ☐ Inatenção para a micção ☐

Patologia urológica concomitante (inf. urinária, HBP, etc.). ☐

4 - Lista de Publicações e Apresentações públicas

Os dados integrantes desta tese foram apresentados em conferências públicas e publicados em revistas de circulação internacional com indexação na PubMed. As publicações são parte integrante do texto da presente tese, correspondendo a maioria dos capítulos a pelo menos uma publicação. Optámos por isso por apresentar esta lista não por ordem cronológica, mas pela ordem em que os dados aparecem no texto da tese. Em relação aos artigos, optámos por indicar o capítulo onde foram incluídos e acrescentar o factor de impacto da revista (F.I.) e número de citações do artigo (Cit.) conforme consta da *ISI Web of Knowledge* ao momento de entrega da tese.

A. Publicações

A.1. Artigos em Revistas de Circulação Internacional com Arbitragem Científica

1. Distonias Primárias: mudança de paradigma

Bugalho P, Correa B, Guimarães J, Xavier M. Obsessive-compulsive disorder and executive défices in two patients with primary dystonia. Parkinsonism and Related Disorders. 2006 Sep;12(6):388-91.

F.I. 3.274 Cit. 5

Bugalho P, Corrêa B, Guimarães J, Xavier M. Set-shifting and behavioural dysfunction in primary focal dystonia. Movement Disorders. 2008 Jan 30;23(2):200-6.

F.I. 4.558 Cit. 10

2. Doença de Parkinson: para além dos sintomas motores

2.1. Avaliação breve do estado mental nas fases iniciais da Doença de Parkinson

Bugalho P, Vale J. Brief cognitive assessment in the early stages of Parkinson disease. Cognitive and Behavioral Neurology. 2011 Dec;24(4):169-73.

F.I. 1.194 Cit. 4

2.3. Perturbação do comportamento do sono REM nas fases iniciais da Doença de Parkinson

Bugalho P, da Silva JA, Neto B. Clinical features associated with REM sleep behaviour disorder symptoms in the early stages of Parkinson's disease. Journal of Neurology. 2011 Jan;258(1):50-5.

F.I. 3.578 Cit. 7

2.4 Relação entre RBD e progressão da disfunção motora e cognitiva na Doença de Parkinson - um estudo longitudinal

Bugalho P, Viana-Baptista M. Relation between REM sleep behavior disorder symptoms and motor dysfunction progression in Parkinson's disease – a longitudinal study. Parkinsonism and Related Disorders. 2013 doi:10.1016/j.parkreldis.2013.07.017 [e-pub ahead of print]

F.I. 3.274

2.5 Perturbação Psiquiátrica na Doença de Parkinson: relação com função cognitiva e motora

Bugalho P, da Silva JA, Cargaleiro I, Serra M, Neto B. Psychiatric symptoms screening in the early stages of Parkinson's disease. Journal of Neurology 2012 Jan;259(1):124-31.

F.I. 3.578 Cit. 2

Cargaleiro I, Serra M, Alves da Silva J, Neto B, Gonçalves-Pereira M, Bugalho P. Psychosis assessment in early-stage Parkinson's disease: comparing Parkinson's psychosis questionnaire with the brief psychiatric rating scale in a Portuguese sample. Parkinson's Disease 2012;2012:469126.

2.6. Perturbações do Impulso na Doença de Parkinson: correlação com a disfunção cognitiva e motora

Bugalho P, Oliveira-Maia AJ. Impulse control disorders in Parkinson's disease: Crossroads between neurology, psychiatry and neuroscience. Behavioural Neurology 2012 DOI 10.3233/BEN-129019 [e-pub ahead of print]

F.I. 1.274

3. Hidrocefalia de Pressão Normal: uma doença exclusivamente frontal?

3.1 Disfunção motora na Hidrocefalia de Pressão de Normal: uma síndrome de desconexão fronto-estriatal

Bugalho P, Guimarães J. Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: a clinical study. Parkinsonism and Related Disorders 2007 Oct;13(7):434-7.

F.I. 3.274 Cit. 11

Bugalho P, Alves L, Miguel R. Gait dysfunction in Parkinson's disease and normal pressure hydrocephalus: a comparative study. Journal of Neural Transmission 2013; 120:1201-7

F.I. 3.052

Bugalho P, Alves L. Normal-pressure hydrocephalus: white matter lesions correlate negatively with gait improvement after lumbar puncture. Clinical Neurology Neurosurgery 2007 Nov;109(9):774-8.

F.I. 1.234 Cit. 10

3.3 Hidrocefalia de Pressão Normal: diferenças entre a evolução cognitiva e motora

Bugalho P, Alves L, Ribeiro O. The natural history and shunt outcome of normal pressure hydrocephalus patients. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. (in press)

F.I. 0.720

A.2. Publicações em Actas de Encontros Científicos

1. Das Distonias Primárias à Perturbação Obsessivo-Compulsiva : mecanismos neurobiológicos comuns ?

Paulo Bugalho, Bernardo Correa, João Guimarães, Miguel Xavier

Congresso de Neurologia 2005

Lisboa, Novembro 2005

Sinapse 2005;5(2):100

Comunicação oral

2. Obsessive-Compulsive symptoms and executive dysfunction in primary dystonia.

Paulo Bugalho, Bernardo Correa, João Guimarães, Miguel Xavier

10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

Kyoto, Japão. Outubro de 2006

Movement Disorders 2006;21(suppl 15): 390

Poster

3. Disfunção executiva e sintomas obsessivo-compulsivos na Distonia Primária.

Paulo Bugalho, Bernardo Correa, João Guimarães, Miguel Xavier

Congresso de Neurologia 2006.

Porto. Novembro de 2006

Sinapse 2006;6(2): 72

Comunicação oral

4. Brief cognitive assessment in the early stages of Parkinson Disease.

Paulo Bugalho, José Vale.

13th Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

Paris, Junho de 2009

Movement Disorders 2009;24(S1):S293

Poster

5. Avaliação breve do estado mental nas fases iniciais da Doença de Parkinson.

Paulo Bugalho, José Vale.

Congresso de Neurologia 2009

Lisboa, Novembro de 2009

Sinapse 2009;9(2):91

Comunicação Oral

6. REM sleep behaviour disorder is associated with non frontal cognitive dysfunction in early stage Parkinson's disease.

Paulo Bugalho, Joaquim Alves da Silva, Bernardo Neto

13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

Paris, Junho de 2009

Movement Disorders 2009;24(S1):S293

Poster

7. Características clínicas associadas à presença de Perturbação do Comportamento do Sono REM nas fases iniciais da Doença de Parkinson.

Paulo Bugalho, Joaquim Alves da Silva, Bernardo Neto

Congresso de Neurologia 2009

Lisboa, Novembro de 2009

Sinapse 2009;9(2):91

Comunicação Oral

8. Clinical features associated with REM sleep behaviour disorder symptoms in the early stages of Parkinson's Disease

Paulo Bugalho, Joaquim Alves da Silva, Bernardo Neto

20th Congress of the European Sleep Research Society

Lisboa, Setembro de 2010

Journal of Sleep Research 19 (suppl2): 328

Poster

9. Psychiatric symptoms screening in the early stages of Parkinson's disease

Bugalho P, da Silva JA, Cargaleiro I, Serra M, Neto B.

21st Meeting of the European Neurological Society

Lisboa, Maio de 2011

Journal of Neurology 2011;258: 30

Comunicação oral

10. Clinical heterogeneity in a sample of Parkinson's Disease patients with Impulse Control Disorders

Bugalho P, Oliveira-Maia A, Vale J

16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Junho 2012.

Movement Disorders, 2012, Vol. 27, Suppl. 1: S265

11. Gait dysfunction in Parkinson's Disease and Normal-Pressure Hydrocephalus: a comparative study

Paulo Bugalho, Luísa Alves, Rita Miguel

16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Junho 2012.

Movement Disorders, 2012, Vol. 27, Suppl. 1: S179

Poster

12. Gait disturbance in normal-pressure hydrocephalus: a clinical study.

Paulo Bugalho, João Guimarães

10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders
Kyoto, Outubro de 2006

Movement Disorders 2006;21(suppl 15):440

Poster

13. Alteração da marcha na Hidrocefalia de Pressão Normal.

Paulo Bugalho, João Guimarães

Congresso de Neurologia 2006.

Porto. Novembro de 2006

Sinapse 2006;6(2):83

Comunicação oral

14. Hidrocefalia de Pressão Normal: influência das lesões vasculares no quadro clínico.

Paulo Bugalho, Luísa Alves

Congresso de Neurologia 2005

Lisboa, Novembro de 2005

Sinapse 2005;5(2):96

Comunicação oral

15. Normal-Pressure Hydrocephalus: white matter lesions correlate negatively with gait improvement after lumbar puncture.

Paulo Bugalho, Luísa Alves

Sixteenth Meeting of the European Neurological Society

Lausanne, Maio de 2006

Journal of Neurology 2006;253(suppl 2):21

Comunicação oral

16. Relation between gait and cognition in Normal Pressure Hydrocephalus and in old age subjects

Paulo Bugalho, Luísa Alves , Olga Ribeiro

16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders ,
Dublin, Junho 2012.

Movement Disorders, 2012, Vol. 27, Suppl. 1: S179

17. Profile of neuropsychological dysfunction in Normal Pressure Hydrocephalus: not just executive dysfunction

Paulo Bugalho, Luísa Alves, Olga Ribeiro

22nd Meeting of the European Neurological Society

Praga, Junho de 2012

Journal of Neurology 2012; 259 (Suppl 1): S172

Poster

18. Normal pressure hydrocephalus: a qualitative study on outcome

Paulo Bugalho, Luísa Alves, João Martins, Olga Ribeiro

21st Meeting of the European Neurological Society

Lisboa, Maio de 2011

Journal of Neurology 2011;258:71

Poster

B. Comunicações

B.1. Comunicações Orais por Convite

1. Distonias Primárias e Perturbação Obsessivo Compulsiva – Mecanismos Neurobiológicos Comuns ?

Paulo Bugalho, Bernardo Barahona Correa, João Guimarães, Miguel Xavier

Reunião da Secção de Doenças do Movimento da Sociedade Portuguesa de Neurologia

Tomar, Novembro de 2004

2. Perturbações do sono na Doença de Parkinson.

Paulo Bugalho

Fórum Lundbeck SNC - Workshop Sono e Patologia Neurodegenerativa

Tróia, Junho de 2009

3. Quality of Life in Parkinson's Disease

Paulo Bugalho (participação como prelector e *chairman*)

“Sleep Medicine and Quality of Life”- Mestrado em Ciências do Sono

Faculdade de Medicina de Lisboa, 12 de Novembro de 2010,

B.2.Outras Comunicações Orais

As comunicações orais foram todas publicadas sob a forma de resumo, e encontram-se mencionadas acima.

B.3. Comunicações em Paineis (Poster)

Apresento apenas as comunicações em poster não publicadas sob a forma de resumo. As que foram publicadas sob a forma de resumo encontram-se mencionadas acima.

1. Distonia, tiques, perturbação obsessivo compulsiva e disfunção executiva: dois casos clínicos.

Bernardo Barahona Correa, Paulo Bugalho, Miguel Xavier, João Guimarães

2ª Reunião de Primavera da Sociedade Portuguesa de Neuropsiquiatria

Lisboa, Maio de 2004

Poster

2. Distonias Primárias e Perturbação Obsessivo Compulsiva – mecanismos neurobiológicos comuns ? Resultados parciais de estudo observacional

Paulo Bugalho, Bernardo Barahona Correa, Miguel Xavier, João Guimarães

2ª Reunião de Primavera da Sociedade Portuguesa de Neuropsiquiatria

Lisboa, Maio de 2004

Poster

3. Psychosis assessment in early stage Parkinson's Disease: preliminary findings from a Portuguese sample

Inês Cargaleiro, Madalena Serra, Joaquim Alves da Silva, Manuel Gonçalves

Pereira, Paulo Bugalho

7th International Congress on Mental Dysfunctions and Other Non-Motor

Features in Parkinson's Disease and Related Disorders

Barcelona, Dezembro de 2010

Poster

C. Artigos enviados para publicação em revista científica (aguardam decisão)

2.2 Avaliação breve do estado mental na Doença de Parkinson - estudo longitudinal a dois anos

Bugalho P, Viana-Baptista M. Predictors of cognitive decline in the early stages of Parkinson's Disease – a brief cognitive assessment longitudinal study

(Enviado para a revista Parkinsons Disease, que solicitou *Major Review*)

3.2 Perfil de disfunção cognitiva na HPN e correlação com as alterações da marcha

Bugalho P, Alves L, Miguel R, Ribeiro O. Profile of cognitive dysfunction and relation with gait disturbance in Normal-Pressure Hydrocephalus.

(Enviado para a revista Clinical Neurology and Neurosurgery)

5 - Artigos publicados no contexto da tese

Case report

Obsessive-compulsive disorder and executive deficits in two patients with primary dystonia

Paulo Bugalho^{a,*}, Bernardo Correa^{b,c}, João Guimarães^{a,c}, Miguel Xavier^{b,c}

^a*Department of Neurology, Hospital Egas Moniz, Rua da Junqueira, 126, 1349-019 Lisboa, Portugal*

^b*Department of Psychiatry, Hospital S. Francisco Xavier, Portugal*

^c*Faculty of Medical Sciences, Universidade Nova de Lisboa, Portugal*

Received 18 August 2005; accepted 23 December 2005

Abstract

In spite of the high prevalence of behavioral and cognitive disturbances found in most basal ganglia disorders and attributed to fronto-striatal dysfunction, the existence of psychiatric and cognitive symptoms in patients with primary dystonia remains controversial. We present a 42-year-old female with primary writer's cramp and obsessive-compulsive disorder (OCD) and a 59-year-old male with Meigs syndrome, idiopathic torticollis and OCD. Both patients had mild executive dysfunction. The coexistence of psychiatric, cognitive and motor symptoms of different intensity may be explained by variable dysfunction on different frontal–striatal loops, as proposed by the open interconnected model of fronto-striatal circuits.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Primary dystonia; Obsessive-compulsive disorder; Executive dysfunction; Fronto-striatal circuits

1. Introduction

Frontal lobe deficits [1] and psychiatric disorders (obsessive-compulsive disorder—OCD, depression, psychosis) [2] are frequently found in Huntington's disease, Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's disease, and have been related to dysfunction in circuits linking prefrontal cortex and basal ganglia. Alexander's model of five structurally and functionally segregated cortical–basal circuits (anterior cingulate, dorsolateral prefrontal, lateral orbitofrontal, motor and oculomotor loops) [3] implies that the coexistence of behavioral and motor symptoms in these disorders would necessarily be due to dysfunction in more than one loop and its corresponding structures. Recently, Joel and Weiner model of open loops with bridging connections between motor, associative (anterior cingulate and ventrolateral and dorsolateral prefrontal) and limbic (orbitofrontal) circuits solved this problem by predicting that dysfunction

in a single circuit may eventually produce changes in more than one functional domain [4].

Primary dystonia is a syndrome of sustained muscle contractions, frequently causing twisting and repetitive movements, or abnormal postures, for which no etiology can be found, and where dystonia is the sole phenotypical manifestation [5]. Primary dystonia's pathophysiology is less well known than in other movement disorders. Evidence points to fronto-striatal dysfunction, with reduced frontal cortical inhibition by the basal ganglia (motor loop dysfunction) [6]. However, the existence of cognitive and behavioral disturbances in primary dystonia is still a matter of debate. We report two cases in which primary dystonia, OCD and mild executive dysfunction coexist.

2. Case reports

2.1. Case 1

At the age of 20, this 42-year-old female secretary developed a right hand tremor when holding objects or

*Corresponding author. Tel.: +351 213622459.

E-mail address: paulobugalho@sapo.pt (P. Bugalho).

performing precision movements. She had no major difficulty in writing until she was 34, when she began to feel involuntary contractions of her right hand fingers during handwriting, with excessive gripping of the pen. The patient found that placing her left index finger over the dorsum of the right hand when writing could ease muscular contractions. These symptoms aggravated over several years, becoming more intense and spreading to other muscle groups, affecting wrist, arm and shoulder movements, eventually disturbing many of her daily activities. She became nearly unable to write and stopped working at the age of 37. She denied the use of neuroleptics or other dystonia-inducing drugs prior to disease-onset. Family history was unremarkable.

Neurological examination: during writing, the patient developed involuntary contraction of the right fingers and dystonic movements of her right arm. Similar involuntary movements appeared when grabbing an object or drinking from a bottle. She alleviated her dystonic postures by placing her left index finger over the right hand's dorsum. Further neurological examination was unremarkable.

Brain MRI, serum copper and ceruloplasmin levels, CBC and ESR were normal, excluding secondary causes. Botulinum toxin was started, with temporary improvement. She is currently doing one session every 3 months.

Interviewing revealed onset of psychiatric symptoms at age 38, with growing obsessive concerns about cleanliness and compulsive, elaborated hand-washing rituals that consumed most of her day. She also had increasing difficulty in going to places more than a few meters away from home due to fears that a drop of dirty water might fall on her head from a balcony. This fear invariably made her return home and compulsively wash her hair, usually several times in one afternoon. She eventually developed dermatitis in her hands and scalp. She also eventually developed checking and repeating rituals (e.g., repeatedly closing a door or switching off a light). At the time of first examination she had been on paroxetine 40 mg i.d. for 2 years, with subjective relief from obsessive-compulsive symptoms. She nonetheless still scored 24 on the Yale Brown Obsessive-Compulsive Rating Scale (YBOCS; cut-off 16). She fulfilled DSM-IV criteria for OCD. No further significant psychiatric symptoms were found.

Cognitive function was evaluated by means of: MMS Examination; Stroop test and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) for executive functions; Benton's Visual Memory Test (BVM) and the cube test from Wechsler's Adult Intelligence Scale (WAIS) for visuo-spatial functions. All results were normal except for the WCST, where she scored in the *mild dysfunction range* for 'total number of errors' and in the *mild to moderate dysfunction range* for 'number of perseverative responses' and 'number of perserverative errors'.

2.2. Case 2

At the age of 58, this 60-year-old retired man developed excessive blinking, especially when exposed to bright light and wind, which gradually evolved to forced unsuppressable closure of the eyelids. A few months later, further occasional involuntary grimacing appeared, and finally forced contraction of the neck muscles, with flexion movements of the head. The blinking, grimacing and neck movements became more intense over time, limiting many of his daily activities.

The first neurological examination showed increased blinking frequency, sometimes with forced, prolonged eye closure, brief occasional lip-contraction and grimacing, and involuntary contraction of the sternocleidomastoideus muscles bilaterally. One year later, Meig's syndrome was evident, with occasional blepharospasm and pronounced dystonic movements of the lips, tongue and several muscles of the lower face, as well as pronounced anterocollis. Pressure over the chin alleviated anterocollis. He had no other signs of neurological dysfunction. He denied having ever used neuroleptics or other drugs suspected of causing dystonia. Brain MRI and copper metabolism studies were unremarkable. He was started on botulinum toxin, with temporary improvement.

Although the patient initially denied any psychiatric complaints, search for obsessive-compulsive psychopathology revealed excessive concern about hand-perspiration leading to frequent hand washing which the patient himself found exaggerate. He also was deeply concerned about pollution and the presence of garbage near his house. He therefore spent 3–4 h daily walking about his neighborhood collecting garbage he would then dispose of in the way he felt proper. He did this during the night so that nobody could see him, as he felt his conduct to be abnormal. He also carefully selected "toxic" items from his own domestic litter and kept them indefinitely awaiting "adequate" disposal. He scored 29 in the YBOCS (cut-off 16). OCD was diagnosed, as defined by DSM-IV criteria. Meaningful psychopathology other than OCD was absent. He was on no psychiatric medication at the time of observation.

The patient scored in the mild dysfunction range for 'total number of errors' and 'number of nonperseverative errors' and mild to moderate dysfunction for 'number of perseverative responses' and 'number of perseverative errors' in the WCST. He scored normally in the MMS, BVM, Stroop and WAIS cube tests.

3. Discussion

Both patients present primary segmental dystonia (writer's cramp and Meig's syndrome plus spasmodic torticollis), as well as severe OCD. Although neither

patient showed gross cognitive disturbance, the significant *perseveration* on the WCST indicates difficulties in executive functioning, especially in set-shifting.

Primary dystonia has classically been considered a “pure” motor disorder, as was first proposed in a study by Taylor and colleagues [7]. More recently, abnormally low values in set-shifting were found using a decomposition of the WCST [8]. However, Jahanshahi and colleagues [9] found no significant differences between patients and controls in executive function tests. Clinical studies have been inconsistent in finding an association between primary dystonia and OCD [10,11], although OCD has also been related to dysfunction of frontal–striatal circuitry, with functional imaging studies revealing altered activation of caudate, cingulum and orbito-frontal cortex [12]. Although the association of OCD and cognitive dysfunction has recently been challenged as being confounded by affective co-morbidity and the effects of psychotropic medication, neither of the two patients presented significant affective symptoms and patient 2 was on no psychotropic medication [13].

As a whole, the striatum may be conceptualized as a filtering switcher in the flow of information from and to the prefrontal cortex, concerned with inhibition of previously reinforced responses, ongoing programs, and interference by competing programs. In these two patients, the coexistence of primary dystonia, OCD and executive dysfunction, suggests extensive striatal (associative, motor and limbic) dysfunction. However, functional studies in primary dystonia patients have shown changes mainly in the putamen [14], which is part of the motor circuit. According to the open model of frontal–striatal circuits, a primary affection of the motor striatum could lead to secondary dysfunction of the associative frontal–striatal loop by way of an open loop bridging the motor and the associative circuits. Functional studies have shown associative circuit dysfunction in OCD, with altered activation of dorsolateral (DLPFC) and ventrolateral (VLPFC) prefrontal cortex. A combined neuropsychological and functional imaging (fMRI) study found executive impairment (planning capacity) in OCD, with decreased activation of both caudate nucleus and DLPFC [15]. Whereas the DLPFC seems to be concerned mainly with higher-order manipulation of information held in working-memory, VLPFC has been implicated in responding to negative feedback and lesions in this area lead to difficulties changing from a previously relevant response to a new one in face of a new set of rules [16]. Furthermore, changes in VLPFC activity have also been specifically related to washing compulsions [15]. We might therefore speculate that, in our patients, motor putaminal dysfunction is secondarily disturbing associative loop and consequently VLPFC (rather than DLPFC) function, leading to perseverative set-shifting difficulties (rather than planning disability) and obsessive symptoms.

The possibility of the co-occurrence of OCD and primary dystonia being coincidental must of course be considered. Executive function deficits could then be attributed solely to OCD, in which they have been more consistently demonstrated. It is, however, rather counter-intuitive to suggest that two basal-ganglia related syndromes occurring simultaneously in the same patient do not share, at least partly, a common mechanism and that associated cognitive changes are not a manifestation of the same mechanism. Furthermore, the probability of a chance association between OCD and dystonia in the same individual should be extremely low, given the low prevalence of the latter.

Further studies using large samples and adequate control groups are needed to confirm the association between primary dystonia, OCD and cognitive changes. Whether OCD and cognitive changes increase in intensity with increasing dystonia severity or whether there are variations in OCD contents according to dystonia type are but a few of the questions that remain unanswered.

References

- [1] Pillon B, Dubois B, Ploska A, Agid Y. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991;41:634–43.
- [2] Ring A, Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:12–21.
- [3] Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357–81.
- [4] Joel D, Weiner I. The organization of the basal ganglia–thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience* 1994;63(2):363–79.
- [5] Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Dystonia* 3: Adv Neurol 1998;78:1–10.
- [6] Bernardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998;121:1195–212.
- [7] Taylor AE, Lang AE, Saint-Cyr JA, Riley DE, Ranawaya R. Cognitive processes in idiopathic dystonia treated with high-dose anticholinergic therapy: implications for treatment strategies. *Clin Neuropharmacol* 1991;14(1):62–77.
- [8] Scott RB, Gregory R, Wilson J, Banks S, Turner A, Parkin S, et al. Executive cognitive deficits in primary dystonia. *Movement Disord* 2003;18(5):539–50.
- [9] Jahanshahi M, Rowe J, Fuller R. Cognitive executive function in dystonia. *Movement Disord* 2003;18(12):1470–81.
- [10] Cavallaro R, Galardi G, Cavallini MC, Henin M, Amodio S, Bellodi L, et al. Obsessive compulsive disorder among idiopathic focal dystonia patients: an epidemiological and family study. *Biol Psychiatry* 2002;52:356–61.
- [11] Grafman J, Cohen LG, Hallett M. Is focal hand dystonia associated with psychopathology? *Movement Disord* 1991;6(1):29–35.
- [12] McGuire PK. The brain in obsessive-compulsive disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:457–9.
- [13] Kuelz AK, Hohagen F, Voderholzer U. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biol Psychol* 2004;65(3):185–236.

- [14] Schmidt KE, Linden DE, Goebel R, Zanella FE, Lanfermann H, Zubcov AA. Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI. *Neurology* 2003;60(11):1738–43.
- [15] van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Cath DC, van Balkom AJ, van Hartkamp J, et al. Fronto-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:301–10.
- [16] Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. Wisconsin card sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2001;21(19):7733–41.

Set-Shifting and Behavioral Dysfunction in Primary Focal Dystonia

Paulo Bugalho, MD,^{1*} Bernardo Corrêa, MD,^{2,3} João Guimarães, MD,^{1,3} and Miguel Xavier, PhD^{2,3}

¹Department of Neurology, Hospital Egas Moniz, Rua da Junqueira, Lisboa, Portugal

²Department of Psychiatry and Mental Health, Hospital São Francisco Xavier, Lisboa, Portugal

³Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Abstract: The occurrence of cognitive and behavioral symptoms in patients with primary dystonia remains a matter of debate. We compared 45 patients with primary dystonia with 27 control subjects for performance on neuropsychological tasks with a load on executive-Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and Stroop test, and visuospatial-Benton's visual retention test (BVRT) and Block assembly test from Wechsler Adult Intelligence Scale BAT-functions, as well as for intensity of obsessive-compulsive symptoms (Yale Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS). Correlation analysis was performed between neuropsychological performance, dystonia characteristics (duration, age of onset) and severity (Unified Dystonia Rating Scale, UDRS), and Y-BOCS. Patients made

more perseverative errors on the WCST ($P = 0.042$) and had a higher mean Y-BOCS ($P = 0.003$) score than controls. Timed tests (BVRT, BAT, Stroop test) correlated with UDRS. Y-BOCS, WCST, and UDRS scores were not significantly correlated with one another. These results suggest that patients with primary dystonia may have set-shifting deficits and a higher intensity of obsessive compulsive symptoms when compared to healthy subjects. This may reflect a pattern of complex neurophysiological dysfunction involving dorsolateral, orbitofrontal, and motor frontostriatal circuits. © 2007 Movement Disorder Society

Key words: primary dystonia; executive dysfunction; obsessive compulsive symptoms; frontostriatal circuits.

Primary dystonia is a syndrome of sustained muscle contractions, causing twisting, repetitive movements, and abnormal postures, for which no etiology can be found.¹ Its pathophysiology remains unclear and is thought to involve the basal ganglia and their connections to the frontal lobe.² The occurrence of nonmotor changes in dystonia, such as psychiatric symptoms or cognitive impairment, remains a matter of debate. Earlier research either found no cognitive dysfunction^{3,4} or found dystonia patients to score better than controls on measures of general intelligence.⁵ More recently, both Duane and Vermilion and Scott et al. found evidence of executive and visual memory deficits in primary dystonia.^{6,7} Three other groups found difficulties in spatial

orientation,⁸ visual memory,⁹ and mental manipulation of personal space.¹⁰ In contrast, neither Jahanshahi et al. nor Taylor et al. found differences between dystonia patients and controls in measures of executive and visual-spatial performance.^{11,12}

Most of these studies relied on small samples,^{7–12} including both focal and generalized dystonia cases with heterogeneous severity and etiology.^{7,11} Often, neuropsychological tests were unspecific for executive and visual-spatial functions.^{3–5}

Depressive and anxiety disorders occur frequently in primary dystonia and have been attributed to functional disability and altered body image.¹³ More recently, several groups suggested that obsessive compulsive disorder (OCD) may be specifically associated with primary^{14–16} and myoclonus¹⁷ dystonia. OCD is a neuropsychiatric disorder characterized by intrusive, repetitive thoughts and stereotyped actions and is thought to result from frontostriatal dysfunction.¹⁸ Interestingly, the cognitive deficits described in OCD are reminiscent of those described in dystonia: executive, attention, and visual-spa-

*Correspondence to: Paulo Bugalho, Department of Neurology, Hospital de Egas Moniz, Rua da Junqueira, 126, 1349-019 Lisboa, Portugal. E-mail: paulobugalho@sapo.pt

Received 18 April 2007; Revised 22 August 2007; Accepted 23 September 2007

Published online 28 November 2007 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/mds.21784

tial deficits.^{19,20} Furthermore, dystonia, executive deficits and intense obsessive-compulsive symptoms (OCS) have been described in two brothers with pantothenate kinase-associated neurodegeneration, and we recently reported two patients with primary dystonia, OCD and executive dysfunction.^{21,22} OCS, cognitive executive dysfunction and dystonia may thus share a common etiology. Yet, to our knowledge, OCS and cognition have not been studied together in primary dystonia patients.

Our aims were: (1) To assess executive performance, visual-spatial performance, and OCS, in a sample of patients with primary dystonia; (2) To study the relationship between cognitive performance, intensity of OCS and dystonia characteristics (severity and duration).

PATIENTS AND METHODS

Subjects

Fifteen patients with blepharospasm, 15 with cervical dystonia and 15 with writer's cramp were selected from the Portuguese Dystonia Association case register. Inclusion criteria were: acceptance to participate; primary focal or segmental dystonia, according to Fahn's classification system¹; normal copper metabolism and magnetic resonance imaging²³; age ≥ 18 . Exclusion criteria were: Mini-mental state examination (MMSE) score ≤ 23 ²⁴; possible or probable psychogenic dystonia according to Fahn and Williams²⁵; use of anti-cholinergics, neuroleptics or any substance known to cause tardive dyskinesia; use of selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic or tetracyclic antidepressants.

Controls were healthy volunteers. Exclusion criteria for controls: MMSE score ≤ 23 ; CNS disease; systemic chronic diseases likely to cause psychiatric symptoms or cognitive dysfunction; medication known to influence the intensity of OCS.

Assessment

Medical and neurological history and examination were collected. Intensity of dystonic movements was rated with the unified dystonia rating scale (UDRS).²⁶ General psychopathology was assessed with the Symptom Check-List-90-Revised questionnaire (SCL-90-R),²⁷ followed by a nonstructured psychiatric interview and review of psychotropic medication. OCS were assessed with the Yale-Brown obsessive-compulsive scale (Y-BOCS).²⁸ Y-BOCS and Cognitive tests were applied unaware of subject's diagnosis (although dystonia was, occasionally, easily recognized).

Neuropsychological Examination Consisted of

1. Wisconsin card sorting test (WCST). The WCST measures several aspects of executive functioning.²⁹

It consists of four stimulus cards, and 128 response cards varying in shape, number, and color of a printed figure. The patient must match each randomly presented response card with one of the stimulus cards, according to a varying criterion that he must infer from examiner feedback. Number of categories correctly sorted and number of perseverative errors are usually considered in neuropsychiatric research.^{6,11,12}

2. The Stroop test assesses the capacity to focus attention and filter interfering stimuli. In part W the patient reads out, as fast as he can, 24 words in random succession spelling four colors. In Part D he names the color of 24 dots printed in the same four colors. In the third part (Part C) the patient is presented the same words as in Part W, printed in incongruent colors (i.e., the word *blue* printed in green). He must name the color of each word, instead of reading them. Part C takes longer to accomplish, as it requires inhibition of automatic reading. C/D ratio measures the interference caused by word reading (Ratio Index of Interference). Time to complete Part D is considered a measure of psychomotor speed.³⁰
3. The block assembly test (BAT) of the Wechsler Adult Intelligence Scale measures visual-constructive ability. The patient must reproduce 10 increasingly complex geometric figures using a set of two-color blocks. Each correct reproduction is scored according to time spent construing it. Total maximum score is 48.³¹
4. The benton visual retention test (BVRT) is a visual memory task. The patient observes one or more geometrical figures for ten seconds and then reproduces them by memory. There are 10 increasingly complex figures. For our analysis we used the total number of completely correct drawings (maximum 10).³²

Data Analysis

Results on the Y-BOCS, SCL-90-R, and neuropsychological tests were compared using two tailed *t*-tests for independent samples. Equality of variances was checked with Levene's test. Dystonia sub-groups were compared using one-way ANOVA followed by Bonferroni post hoc analysis for multiple comparisons.

Proportions were compared using χ^2 test with Yates' correction or Fisher's exact test when appropriate.

For correlation analysis we calculated Pearson's correlation coefficients. Alpha was set at 0.05 for comparative analysis, with Bonferroni correction of *P*-values for multiple comparisons. Alpha was set at 0.05 for correlation analysis.

RESULTS

Comparative Analysis

Data on age, education, and gender, as well dystonia characteristics, are shown on Table 1. Mean disease duration was 9.8 (± 1.3) years. Mean dystonia severity did not differ across the three dystonia subgroups. Twenty-five patients were on botulinum toxin.

Two control subjects refused to answer the Y-BOCS questionnaire. One dystonia patient did not perform the Stroop test and another did not perform the BVRT.

Dystonia patients performed significantly worse than controls on WCST number of perseverative errors ($P = 0.042$) and had significantly higher Y-BOCS scores compared to controls ($P = 0.003$) (Table 2). Significantly more patients than controls scored above the diagnostic cut-off value of 16 on the Y-BOCS (11 of 45 vs 0 of 25, $P = 0.006$). Three patients fulfilled DSM-IV criteria for clinical OCD. Patients' scores did not differ significantly from controls' on the SCL-90-R anxiety (0.93 ± 0.62 vs 1.07 ± 0.79 , $P = 0.381$) and depression (0.94 ± 0.62 vs 1.11 ± 0.71 , $P = 0.284$) scales.

Dystonia sub-groups did not differ in terms of neuropsychological performance and Y-BOCS score. Each of the three sub-groups differed significantly from controls in WCST number of perseverative errors and Y-BOCS score.

To account for the biasing of motor disability *per se*, comparisons between patients and controls were repeated as follows: (1) excluding blepharospasm patients when comparing Stroop and BVRT scores (2) excluding writer's cramp patients when comparing BAT and BVRT. Differences between patients and controls were not significantly affected in either case (results not shown).

Correlation Analysis

Dystonia severity (UDRS score) correlated significantly with BVRT number of correct drawings ($r =$

-0.380 ; $P = 0.011$), BAT ($r = -0.301$; $P = 0.044$) and Stroop D ($r = 0.481$; $P = 0.001$) (Table 3). Significant correlations were also found between: (1) BVRT correct drawings and Stroop D ($r = -0.450$; $P = 0.004$); (2) BVRT correct drawings and BAT ($r = 0.587$; $P < 0.0001$) (Table 3). Y-BOCS was not significantly correlated with any of the neuropsychological variables or with UDRS.

DISCUSSION

We wanted to determine whether a sample of patients with primary dystonia differed significantly from healthy controls in terms of cognitive performance and obsessive-compulsive psychopathology. We studied 45 focal/segmental dystonia patients, to our knowledge the most homogenous and largest sample so-far in a case-control study of cognition in primary dystonia patients.

Except for WCST number of perseverative errors, dystonia patients did not perform significantly worse than controls on the neuropsychological tests. However, dystonia severity correlated significantly with performance on the BVRT, BAT and Stroop D tests. Patients also had significantly higher intensity of OCS than controls, but did not differ in terms of anxiety or depression.

Cognitive Performance

We found no overt cognitive dysfunction in our dystonia patients. However, dystonia patients persevered significantly on the WCST, apparently confirming the results of Duane and Vermilion.⁶ and those of Scott et al.⁷ Two further studies found no differences between dystonia patients and controls in WCST performance.^{11,12} Jahanshahi et al.'s¹¹ sample may have been too small. Taylor et al.¹² only compared the mean number of completed categories, whereas number of perseverative errors is considered a more accurate measure of prefrontal function.

Although clearly arguing against any significant cognitive dysfunction in dystonia, our findings nevertheless point to a possible disturbance in cognitive set-shifting. The ability to change between cognitive strategies has long been regarded as a prefrontal function, mainly related to the dorsolateral prefrontal cortex. In fact, functional imaging during set-shifting when performing the WCST has revealed event-related activation of the dorsolateral cortex and the caudate.³³ Furthermore, there is evidence that disorders involving the caudate may lead to perseveration.³⁴ In writer's cramp patients, functional imaging revealed dorsolateral prefrontal cortex hypermetabolism and caudate hypometabolism during performance of manual tasks. This suggests that caudate dysfunction in dystonia may lead to disinhibition of

TABLE 1. Patients and control characteristics

	Dystonia (n = 45)	Controls (n = 27)	P
Age (yr)	54.1 (2.1)	50.7 (2.6)	ns
Sex (male)	29	13	ns
Education (yr)	9.1 (0.7)	9.0 (0.9)	ns
Focal/Segmental	31/14		
Age onset (yr)	44.4 (2.1)		
Duration (yr)	9.8 (1.3)		
Botulinum toxin	25		
UDRS (score)	5.6 (0.6)		

Values are means (standard deviation).

P, two-tailed independent samples *t* test; X^2 (sex); ns, non significant ($P > 0.05$); UDRS, unified dystonia rating scale.

TABLE 2. Results from neuropsychological tests and Y-BOCS

	Cases (n = 45)	Controls (n = 27)	P	M.D.	C.I.
WCST perseverative errors (45 vs 27)	30.2 (21.7)	19.9 (9.3)	0.042 ^a	10.393	3.13 17.65
WCST categories	3.2 (3.0)	3.7 (1.8)	1	-0.548	-1.473 0.377
Stroop Interference index (44 vs 27)	2.3 (0.9)	2.1 (0.9)	1	0.16	-0.29 0.61
Stroop Part D (scs) (44 vs 27)	16.5 (4.9)	14.9 (4.0)	1	1.59	-0.68 3.86
BVRT correct drawings (44 vs 27)	6.0 (2.1)	6.9 (1.6)	0.308	-0.97	-1.92 -0.25
WAIS BAT (45 vs 27)	27.1 (8.7)	28.7 (7.8)	1	-1.578	-5.6 2.5
Y-BOCS (45 vs 25)	11.3 (7.2)	4.4 (4.5)	0.003 ^b	6.90	4.10 9.70

Values are means (standard deviation)

^a $P < 0.05$.

^b $P < 0.005$.

P, two tailed independent samples *t* test comparisons between dystonia patients and controls (corrected for multiple comparisons); M.D., Mean difference between cases and controls; C.I., 95% confidence interval of the difference—upper and lower limit; WCST, wisconsin card sorting test; BVRT, benton visual retention test—number of correct drawings and perseveration errors; WAIS BAT, wechsler adult intelligence scale block assembly test; Y-BOCS, yale brown obsessive compulsive scale.

associative prefrontal regions.³⁵ The finding of a possible tendency of dystonia patients to perseverate in set-shifting tasks therefore hints at a cognitive counterpart of motor executive disability. It suggests that dorsolateral cortical-basal dysfunction in dystonia may interfere with cognitive as well as motor control.

Clinically, these set-shifting difficulties are probably irrelevant for most patients. They may, however, become relevant when considering invasive treatments like deep brain stimulation surgery.

Patients' performance on the Stroop-test part D, BAT and BVRT correlated negatively with dystonia severity. Yet, the meaning of this significant correlation is difficult to grasp, as performance of these tasks was not significantly different in patients and controls.

Possibly, these tests, which were devised for clinical use and not for research purposes, are not accurate or sensitive enough to be able to detect differences that are probably, if at all existent, subtle and clinically harmless.

Psychiatric Symptoms

Our patients had significantly more intense OCS than controls, confirming the results of other studies.^{14–17} Three (6.67%) of our dystonia patients fulfilled DSM-IV criteria for clinical OCD. Moreover, 11 (24.4%) of 45 dystonia patients scored above the diagnostic cut-off value for OCD on the Y-BOCS, against none of the 25 control subjects. The prevalence of clinically significant OCD in our sample is striking.

TABLE 3. Correlation between Y-BOCS, cognitive tests, and patient's clinical characteristics

	UDRS		Duration		Age of onset	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
WCST perseverative errors	0.095	0.545	0.025	0.870	0.055	0.718
WCST categories	-0.113	0.469	-0.162	0.298	-0.071	0.652
Stroop interference index	-0.097	0.541	0.113	0.478	-0.169	0.284
Stroop D	0.481	0.001 ^a	0.097	0.545	0.083	0.604
BVRT number of correct drawings	-0.380	0.011 ^b	-0.199	0.206	-0.234	0.135
WAIS—block assembly test	-0.301	0.044 ^b	-0.075	0.624	-0.204	0.179
Y-BOCS	0.222	0.152	0.218	0.161	-0.188	0.227

^a $P < 0.01$.

^b $P < 0.05$.

r, Pearson correlation coefficient; Y-BOCS, yale brown obsessive compulsive scale; WCST, wisconsin card sorting test; BVRT, benton visual retention test; WAIS BAT, wechsler adult intelligence scale block assembly test; UDRS, unified dystonia rating scale.

ingly similar to the 6.8% reported by Wenzel et al. in their sample of torticollis patients.³⁶ Our prevalence of Y-BOCS-defined OCD, although not much higher than the 19.7% reported by Cavallaro et al.¹⁶ or the 21.05% reported by Schnider, is probably over-estimated, as an Y-BOCS score ≥ 16 is not sufficient proof for a formal diagnosis of OCD.^{28,37}

Dystonia patients did not differ from controls in measures of anxiety and depression. This is relevant, since anxiety and depression are known to compromise psychomotor speed and executive performance.³⁸ Our result agrees with those of Grafman et al. who, using specific anxiety and depression rating scales, found no significant psychopathology in 20 writers' cramp patients.³⁹ This salience of obsessive-compulsive psychopathology over depression and anxiety suggests that OCS may be specifically associated with primary dystonia and not merely an unspecific psychic reaction to disability. Other groups, however, found significant anxiety and depression in dystonia patients.^{13,37,40} Schnider, for instance, found that major depression was by far the most frequent psychiatric diagnosis in his sample.³⁷ Moreover, OCD occurred as frequently as generalized anxiety disorder. Gündel et al. also found social phobia and depression to be highly prevalent in dystonia.⁴⁰ Dystonia severity did not correlate with psychopathology scores in their sample, and the authors concluded that psychopathology was determined mainly by each patient's coping style. This is not dissimilar to our own observation that OCS intensity did not correlate with dystonia severity. The high OCS scores in our sample must therefore be interpreted prudently, as only comparison with a third group of patients with chronic, CNS-unrelated disability would have clearly distinguished reactive from "neuropsychiatric" psychopathology.

The occurrence of intense OCS in primary dystonia has been regarded as proof that dystonia and OCD may share some of their pathophysiological mechanisms.^{14–16} These probably involve frontal-striatal connections.^{14–16} Obsessions have been attributed to continuous activation and reverberation of unwanted, anxiety-generating mental representations, which lead to anxiety-relieving compulsions. This state of reverberating self-activation is conceptually akin to the motor perseveration found in dystonia patients, and has been attributed to orbitofrontal disinhibition, secondary to striatal dysfunction. Functional imaging in OCD lends some credibility to this notion, showing changes mainly in the orbitofrontal caudate.^{18,19} The association of OCS and possibly set-shifting difficulties with dystonia therefore seems to imply the simul-

taneous involvement of cortical-basal structures responsible for motor and cognitive control, as well as emotional/behavioral regulation. This is difficult to accommodate to Alexander's model of five structurally and functionally segregated cortical-basal circuits,⁴¹ as it implies a wide-ranging structural or functional disorder spreading through the dorsal-lateral, orbital-frontal, and premotor circuits. Joel and Weiner, however, propose an alternative model of cortical-basal circuit organization, with open loops bridged by connections between motor, associative (anterior cingulate, ventrolateral, and dorsolateral prefrontal) and orbitofrontal circuits. This model, allowing for dysfunction in a single circuit to produce changes in several functional domains,⁴² might explain how a predominantly motor disorder may result in symptoms associated to dysfunction in nonmotor frontal-striatal circuits.

Finally, it should be stressed that none of our three patients with clinically significant OCD was being treated for this potentially incapacitating condition, although one of them had been correctly diagnosed and treated in the past. As evidence accumulates that a significant proportion of those afflicted by primary dystonia have significant and potentially incapacitating psychiatric comorbidity, neurologists must be alert to the need to detect and provide adequate treatment to these conditions, with a particular focus on OCD.

Limitations of the Study

There were several limitations in our study-design. Use of "pencil and paper" neuropsychological tests instead of computerized versions probably reduced sensitivity and increased examiner-related errors. Another limitation, shared with previous studies, is that the neuropsychological tasks used were originally designed to assess patients with structural brain-lesions, and therefore have little sensitivity to subtle functional changes. Moreover, dystonic movements themselves influence test performance, independently of (or additionally to) the effects of cognitive impairment. This may apply particularly to BVRT and to writer's cramp. Yet it is noteworthy that performance in each test did not differ significantly across dystonia subgroups, even though the impact of dystonic movements on test performance is likely to vary according to dystonia-type.

As to the widely used UDRS, although it is more specific for focal dystonia than other general dystonia scales,²⁶ it may not be as sensitive a measure of severity for restricted forms of dystonia as dystonia subtype-specific scales. This may have biased the correlation

between dystonia severity and neuropsychological performance.

CONCLUSION

Our study suggests that dystonia, like other basal ganglia disorders, may be more than a purely motor disorder: it may have cognitive and behavioral manifestations. Set-shifting difficulties and OCS seem to make part of a neuropsychiatric symptom-spectrum of dystonia. A tentative explanation may reside in the interconnection and simultaneous dysfunction of motor, cognitive, and behavioral striatofrontal loops. In clinical terms, the psychiatric symptoms associated with dystonia may occasionally be disabling enough to warrant treatment. The relevance of the set-shifting difficulties is less clear-cut and probably restricted to those patients who come under consideration for neurosurgical intervention. Our current knowledge of possible cognitive changes in dystonia remains fragmentary and coarse. More studies using adequately sized samples and more sensible neuropsychological tools, ideally linked to functional neuroimaging, are undoubtedly needed.

Acknowledgments: This study was partially supported by the “Bolsa Novartis de iniciação à investigação nas Doenças do Movimento” grant, awarded by the Movement Disorders department of the Portuguese Neurological Society. We are also grateful to the Portuguese Dystonia Association, for their participation in this study.

REFERENCES

- Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol* 1998;78:1–10.
- Bernardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998;121:1195–1212.
- Marsden CD, Harrison JG. Idiopathic torsion dystonia (Dystonia Musculorum Deformans). A review of forty-two patients. *Brain* 1974;97:793–810.
- Riklan M, Cullinan T, Cooper IS. Psychological studies in dystonia musculorum deformans. *Adv Neurol* 1976;14:189–200.
- Eldridge R, Harlan A, Cooper IS, Riklan M. Superior intelligence in recessively inherited torsion dystonia. *Lancet* 1970;1:65–67.
- Duane DD, Vermilion KK. Cognition and affect in patients with cervical dystonia with and without tremor. *Adv Neurol* 2004;94:179–189.
- Scott RB, Gregory R, Wilson J, et al. Executive cognitive deficits in primary dystonia. *Mov Disord* 2003;18:539–550.
- Anastasopoulos D, Nasios G, Psilas K, Mergner Th, Maurer C, Lucking C-H. What is straight ahead to a patient with torticollis? *Brain* 1998;121:91–101.
- Hinse P, Leplow B, Humbert T, Lamparter U, Junge A, Emskotter T. Impairment of visuospatial function in idiopathic torticollis. *J Neurol* 1996;243:29–33.
- Ploner CJ, Stenz U, Fassdorf K, Arnold G. Egocentric and allocentric spatial memory in idiopathic cervical dystonia. *Neurology* 2005;64:1733–1738.
- Jahanshahi M, Rowe J, Fuller R. Cognitive executive function in dystonia. *Mov Disord* 2003;18:1470–1481.
- Taylor AE, Lang AE, Saint-Cyr JA, Riley DE, Ranawaya R. Cognitive processes in idiopathic dystonia treated with high-dose anticholinergic therapy: implications for treatment strategies. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:62–77.
- Jahanshahi M, Marsden CD. Depression in torticollis: a controlled study. *Psychol Med* 1988;18:925–933.
- Broocks A, Thiel A, Angerstein, Dressler D. Higher Prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with blepharospasm than in patients with hemifacial spasm. *Am J Psychiatry* 1998;155:555–557.
- Kubota Y, Murai T, Okada T, et al. Obsessive-compulsive characteristics in patients with writer's cramp. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:412–418.
- Cavallaro R, Galardi G, Cavallini MC, et al. Obsessive compulsive disorder among idiopathic focal dystonia patients: an epidemiological and family study. *Biol Psychiatry* 2002;52:356–361.
- Saunders-Pullman R, Shriberg J, Heiman G, et al. Myoclonus dystonia: possible association with obsessive-compulsive disorder and alcohol dependence. *Neurology* 2002;58:242–245.
- Stein D. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2002;360:397–405.
- van den Heuvel O, Veltman D, Groenewegen H, et al. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:301–310.
- Kuelz A, Hohagen F, Voderholzer U. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biol Psychol* 2004;65:185–236.
- Marelli C, Piacentini S, Garavaglia B, Girotti F, Albanese A. Clinical and neuropsychological correlates in two brothers with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 2005;19:208–212.
- Bugalho P, Correa B, Guimarães J, Xavier M. Obsessive-compulsive disorder and executive deficits in two patients with primary dystonia. *Parkinson Relat Disord* 2006;12:388–391.
- Marsden SD. Investigation of dystonia. *Adv Neurol* 1998;2:35–44.
- Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
- Fahn S, Williams D. Psychogenic dystonia. *Adv in Neurol* 1988;50:431–455.
- Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins GT, Chmura T, The Dystonia Study Group. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. *Mov Disord* 2003;18:302–312.
- Derogatis LR. Symptom check list-90 revised. Administration scoring and procedures manual. Baltimore: Johns Hopkins University Clinical Psychometrics Unit, 1977.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The yale-brown obsessive compulsive scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006–1011.
- Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin card sorting test manual revised and expanded. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.; 1993. p 66.
- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18:634–662.
- Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale-III. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997.
- Benton AL. Test de Retención Visual de Benton. Madrid: TEA Ediciones; 2002. p 71.
- Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. Wisconsin card sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2001;21:7733–7741.
- Heyder K, Suchan B, Daum I. Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta Psychol* 2004;115:271–289.
- Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, et al. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 1995;37:363–372.

36. Wenzel T, Schnider P, Wimmer A, Steinhoff N, Morau E, Auff E. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic torticollis. *J Psychosom Res* 1998;44:687–690.
37. Schnider P, Wenzel T, Müller C, Wimmer A, Auff E. Psychiatric disorder in patients with torticollis or blepharospasm. *Mov Disord* 1994;9(Suppl 1):37.
38. Lezak, MD. *Neuropsychological Assessment*, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004.
39. Grafman J, Cohen L, Hallet M. Is focal hand dystonia associated with psychopathology? *Mov Disord* 1991;6:29–35.
40. Gündel H, Wolf A, Xidara V, Busch R, Ceballos-Baumann A. Social phobia in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:499–504.
41. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357–381.
42. Joel D, Weiner I. The organization of the basal ganglia-thalamo-cortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience* 1994;63:363–379.



Brief Cognitive Assessment in the Early Stages of Parkinson Disease

Paulo Bugalho, MD*† and José Vale*†

Introduction: Cognitive dysfunction is an integral part of the Parkinson disease (PD) symptom spectrum. Early detection of cognitive dysfunction could help to delineate prevention strategies. Our main objective was to study the validity of brief cognitive tests, Frontal Assessment Battery (FAB) and Mini-Mental State Examination (MMSE), as cognitive screening tools for detecting global and executive cognitive deficits in early stages of PD disease, as compared to healthy control population.

Methods: We evaluated 75 early-stage PD patients and 45 healthy age- and education-matched controls with MMSE (global test) and FAB (frontal test), and compared total and subtest scores. We evaluated PD motor function with the Unified Parkinson Disease Rating Scale part III (UPDRSIII). We assessed the relation between cognitive and motor variables.

Results: Frontal and global cognitive dysfunction was significantly more frequent in PD patients. PD patients scored significantly lower on FAB total and similarities, motor series, and conflicting instructions scores, and on the MMSE total, visuoconstructive, and memory scores. MMSE scores correlated significantly with UPDRSIII total score, speech and bradykinesia scores.

Conclusions: Early-stage PD patients present with frontal, memory, and visuoconstructive deficits in brief cognitive tests. Our results suggest that these brief bedside tests are useful for cognitive deficit screening in the early stages of PD. Our study did not account for the influence of depression in cognition. This constitutes a limitation, because many PD patients have depressive symptoms, which some studies have shown can be related to cognitive dysfunction.

Key Words: Parkinson's disease, early stage, frontal dysfunction, memory deficits, visuo-spatial dysfunction, Mini-Mental State Examination, frontal assessment battery

(*Cog Behav Neurol* 2011;00:000–000)

Received for publication August 11, 2010; accepted August 25, 2011.

From the *Neurology Department, Hospital de Egas Moniz (CHLO), Lisboa, Portugal; and †Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa.

The authors declare no conflicts of interest.

Reprints: Paulo Bugalho, MD, Neurology Department, Hospital de Egas Moniz (CHLO) Rua da Junqueira, 126, 1349-019 Lisboa, Portugal (e-mail: paulobugalho@sapo.pt).

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

Cognitive dysfunction is considered an integral part of the Parkinson disease (PD) symptom spectrum.¹ Although dementia is usually a late feature, more subtle cognitive dysfunction can affect patients during early stages of disease.² A better characterization of cognitive dysfunction at disease onset could help to delineate subgroups of patients who are more susceptible to developing dementia and thus could be candidates for specific therapies. The benefits of acetylcholine esterase inhibitors in PD dementia^{3,4} have highlighted the importance of cognitive assessment at early disease stages. Some studies have assessed cognitive function in early PD, using several neuropsychological batteries, to find a constellation of deficits in which frontal dysfunction predominates, along with deficits in memory and visuo-spatial functions. The correlation between cognitive and motor symptoms has also been addressed, using extensive neuropsychological batteries, with variable results. In contrast, brief bedside and rapid screening tests have been less extensively used during these stages. However, they might be useful whenever a rapid screening of cognitive deficits is needed.

The Mini-Mental State Examination (MMSE) is a widely used bedside test that briefly evaluates orientation, verbal memory, language, attention/calculation, and visuoconstructive abilities.⁵ The MMSE has been challenged as a screening instrument in PD because it does not specifically test subcortical executive function. In some studies, MMSE has shown low sensitivity in detecting mild cognitive impairment in PD.^{6,7} Some researchers prefer the Montreal Cognitive Assessment (MOCA), which includes several tests of frontal lobe functions.⁸ Others, however, have found MMSE useful in detecting cognitive deterioration in early PD.⁹ Furthermore, MMSE scores have been found to correlate significantly with cortical hypometabolism,¹⁰ some motor symptoms,^{11–13} and neuropathological status¹⁴ [with more than half of the early motor stage patients (stage 3) presenting MMSE scores below cut-off]. MMSE has been recommended by the Movement Disorder Society Task Force for Level I testing, to assess “PD associated with a decreased global cognitive efficiency” and for detecting “impairment of more than one cognitive domain”.¹⁵ The serial 7s, 3-word recall, and drawing of the pentagons sub-tests were recently recommended by the same authors as screening tools to assess PD patients’ attention, memory, and visuoconstructive abilities.¹⁵ They were chosen because MMSE is a simple, universally

applied scale easily used by the clinician at the bedside, and because it has been previously used to characterize PD dementia in clinical trials.^{3,4} These subscores have seldom been reported in the literature.

The Frontal Assessment Battery (FAB) is a rapid screening battery (taking approximately 10 min) that evaluates several frontal function domains: conceptualization, mental flexibility, motor programming, sensitivity to interference, inhibitory control, and environmental autonomy. The FAB has been validated for PD,^{16–18} showing high correlation with classic frontal neuropsychological tests¹⁶ and significant differences between patients and controls.^{17,18} Functional brain imaging studies have shown significant correlation between FAB performance and perfusion in the medial and dorsolateral frontal cortex.¹⁹ The FAB includes a lexical fluency task, which has also been recommended for Level I testing of frontal dysfunction.¹⁵ As far as we know, no study has yet used this instrument to screen frontal deficits specifically in early-stage PD. Our objective was to assess neuropsychological functioning in early-stage PD patients using brief cognitive tests. We specifically sought to test FAB and MMSE capacity to detect significant differences in frontal and non-frontal function in early-stage PD, compared to a healthy control population.

METHODS

Subjects

We recruited 75 consecutive early-stage PD patients, diagnosed according to validated criteria,²⁰ from Hospital Egas Moniz Neurology Department's outpatient clinic. Early-stage PD was defined as disease duration (years from appearance of first motor symptoms to study assessment) of up to 5 years, and Hoehn and Yahr (HY)²¹ stages 1 to 2.5, inclusive. As a control group, we recruited 45 healthy subjects from among patients' caregivers, mainly spouses. The recruitment period lasted 1 year. Patients and controls were assessed by a neurologist who was blinded to the PD diagnosis and cognitive assessment results. Exclusion criteria for both groups were dementia (according to DSM IV criteria²²), relevant psychiatric, medical, and other neurological diseases. PD was excluded in controls by neurological examination. Patients and controls signed informed consent forms. No other intervention was made that required approval from an ethics committee, according to the Institution's rules.

PD Assessment

Patients were evaluated with the Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) parts II and III,²³ after receiving their usual medication and while on state. Separate scores were derived for tremor, rigidity, bradykinesia, speech, and gait/postural stability symptoms, from items 20 and 21, 22, 23 to 27, 18, and 29 to 30, respectively. Patients were split into a tremor group and a postural instability and gait difficulty (PIGD) predominant group, according to the classification system proposed by Jankovic and co-workers.²⁴ Dopaminergic

treatment was calculated as L-Dopa equivalent doses (DED).²⁵

Cognitive Function Assessment

We assessed frontal function with the FAB,¹⁶ and global cognitive function with the MMSE.⁵ Portuguese language-validated versions of the tests were used.^{26,27} We determined the number of patients with frontal (FAB) and global (MMSE) cognitive dysfunction, according to age, educational level and published cut-off scores for the Portuguese versions of the tests.^{26,28} Cut-off scores for MMSE were 22 (0 to 2 y of schooling), 24 (3 to 6 y of schooling), and 27 (7 or more years of schooling). For the FAB, patients who scored 1 standard deviation below healthy controls' mean score in the same age group were considered as presenting frontal function impairment. Cognitive screening procedures took on average 20 minutes.

Data Analysis

First we tested the ability of MMSE and FAB cut-off scores to distinguish between patients and controls, using Chi-square or Fisher tests, as appropriate. We compared demographic variable data between patients and controls, and between different motor subtype patient groups. Then we compared FAB and MMSE total and subtests mean scores to assess for frontal and non-frontal deficits. To evaluate the influence of motor subtype on cognitive performance, we compared PIGD with tremor-dominant PD patients. We used two-tailed *t* tests for independent samples or Mann-Whitney tests, depending on data distribution, for mean comparisons. We considered $P < 0.05$ statistically significant, after correcting for multiple comparisons (Bonferroni). To study a possible association between motor and non-motor symptoms, we used the Pearson or Spearman correlation coefficient to test the relationships among disease-related variables (DED, UPDRS total and partial motor scores, HY stage, age at study inclusion, disease duration, and age of disease onset) and cognitive test variables (FAB and MMSE total scores). As FAB contains components with and without motor requirements (items 3 to 6 and 1 to 2, respectively), we created a motor and a non-motor score by adding the scores from those subtests. We assessed the association between UPDRS scores and FAB motor and non-motor scores with correlation analysis.

RESULTS

The study group had 75 early-stage PD patients (32 men, 43 women), of whom 58 were on dopaminergic treatment. The rest of the patients chose not to receive medication for PD. Mean DED was 408.2 ± 434.80 . No patients were taking anticholinergic drugs, antipsychotics, or acetylcholine esterase inhibitors. Mean age at study assessment was 72.6 ± 7.18 years. Mean disease duration was 2.8 ± 1.36 years. Mean age of onset was 69.8 ± 7.40 years. Mean and standard deviation values for HY stage were 1.8 and 0.68, respectively. Mean UPDRS score was

1 18.1 ± 11.56. The tremor-predominant motor subtype
3 was overrepresented in this sample (41 patients vs. 25
5 patients in the PIGD group vs. 9 in the intermediate
7 group). There were no differences in age (72.6 ± 7.18 vs.
9 70.7 ± 7.04, *P* = 0.186) or years of schooling (4.3 ± 4.07
11 vs. 5.5 ± 3.56, *P* = 0.118) between patients and controls.
13 There were no significant differences in age or education
15 between PD motor subtype groups. Frontal dysfunction
17 was significantly more frequent in the PD group than in
19 control subjects (26 out of 75 vs. 7 out of 45, *P* = 0.023).
21 Eight patients presented with MMSE scores below cut-off
23 score, against none in the control group, a significant
25 difference (*P* = 0.024). Five patients scored below cut-off
27 on both tests, 3 only on MMSE and 21 only on FAB.

15 Table 1 depicts FAB results in both groups. The
17 FAB total score was significantly lower in the PD group;
19 their similarities, motor series, and conflicting instruction
21 scores were also significantly lower. The non-motor score
23 was significantly lower on the PD group (*P* = 0.008). This
25 was true also for the motor score, although less significant
27 (*P* = 0.045). As shown in Table 2, PD patients differed
29 significantly from controls in total score, recall memory,
31 and visuoconstructive scores on the MMSE.

25 Because there were no significant differences in
27 cognitive scores between tremor-dominant and PIGD
29 patients, these subgroups were combined.

27 MMSE total score correlated significantly with
29 UPDRS total score (*r* = 0.381, *P* = 0.001), speech (*r* =
31 −0.300, *P* = 0.009), tremor (*r* = −0.253, *P* = 0.029), and
33 bradykinesia (*r* = −0.398, *P* = 0.00004). FAB score corre-
35 lated weakly but significantly with tremor (*r* = −0.254,
37 *P* = 0.028) (Table 3). FAB motor score correlated signifi-
39 cantly with tremor (*r* = −0.250, *P* = 0.031), but with no
41 other UPDRS item. FAB non-motor score was not
43 significantly related to any UPDRS score. DED did not
45 correlate significantly with any cognitive score.

37 Total FAB and MMSE scores correlated signifi-
39 cantly with age but not with duration of disease (Table 3).
41 Given these results, we repeated the correlation analysis
43 using partial correlation analysis, controlling for age.
45 With this analysis, we found significant correlations

47 **TABLE 1.** FAB Total and Subtest Scores for PD Patients and
49 Controls

FAB Scores	PD Patients	Controls	<i>P</i>
Total	10.85 ± 3.06	13.22 ± 2.66	0.00001**
Similarities	0.88 ± 0.81	1.44 ± 0.84	0.0024*
Lexical fluency	1.85 ± 0.90	1.98 ± 0.91	1.000
Motor series	2.12 ± 0.93	2.73 ± 0.65	0.00002**
Conflicting instructions	1.63 ± 1.17	2.33 ± 0.90	0.0018*
Go-No Go	1.43 ± 0.87	1.89 ± 0.95	0.078
Prehension behavior	3.00	3.00	

53 **P* < 0.005.
55 ***P* < 0.00005.
57 Values are mean ± standard deviation. Prehension behavior scores were
59 constant for PD and control groups. *P*-values represent significance level for 2-
tailed *t*-Student tests for independent samples, after correction for multiple
comparisons (Bonferroni).
FAB indicates Frontal Assessment Battery; PD, Parkinson disease.

TABLE 2. MMSE: Total and Subtest Scores for Patients and
Controls

MMSE Scores	PD Patients	Controls	<i>P</i>
Total score	26.97 ± 2.81	28.43 ± 1.70	0.006*
Orientation	9.55 ± 0.93	9.69 ± 0.67	1.000
Registration	3.00	3.00	
Attention and calculation	3.95 ± 1.39	4.47 ± 0.84	0.072
Recall	2.23 ± 0.76	2.64 ± 0.57	0.006*
Language	8.63 ± 0.60	8.56 ± 0.92	1.000
Visuoconstructive ability	0.59 ± 0.50	0.82 ± 0.39	0.030*

**P* < 0.05.
Values are mean ± standard deviation. Registration scores were constant for
PD and control groups. *P*-values represent significance level for
2-tailed *t*-Student tests for independent samples, after correction for multiple
comparisons (Bonferroni).
MMSE indicates Mini-Mental State Examination; PD, Parkinson disease.

between MMSE and UPDRS total, bradykinesia, and
speech, but not between FAB and motor variables. The
correlation between FAB score and tremor became non-
significant.

DISCUSSION

Compared with a group of unaffected elders, early-
stage PD patients had significantly lower FAB sub-scores,
and a higher proportion of patients had scores below the
cut-off for frontal dysfunction. FAB subtests showed
poorer performance in conceptualization, motor pro-
gramming, and sensitivity to interference tasks, but
relative preservation of inhibitory control, environmental
dependence (prehension behaviour), and mental flexibility
(assessed with a verbal fluency task). Other studies have
shown deficits in tasks comparable to these FAB subtests,
including set-shifting,^{29–33} resistance to interference,^{32–34}
planning,^{32–35} working memory,^{30,32,33,36} and attention.³⁷

TABLE 3. Relation Between Cognitive and Motor Variables in
PD Patients

	FAB		MMSE	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Age	−0.348	0.002***	−0.335	0.003***
Age of onset	−0.371	0.001***	−0.334	0.003***
Duration	0.080	0.496	0.026	0.822
DED	−0.173	0.138	−0.140	0.230
UPDRS total	−0.151	0.198	−0.381	0.001***
Speech	−0.142	0.226	−0.300	0.009**
Bradykinesia	−0.135	0.247	−0.398	0.0004****
Rigidity	0.070	0.552	−0.167	0.153
Gait/posture	−0.126	0.280	−0.219	0.059
Tremor	−0.254	0.028*	−0.253	0.029*
FAB			0.508	0.0000003*****

**P* < 0.05.
***P* < 0.01.
****P* < 0.005.
*****P* < 0.0005.
******P* < 0.00005.
Values are: *r*: Spearman coefficient; *P*: level of significance.
DED indicates L-Dopa equivalent doses; FAB, Frontal Assessment Battery;
MMSE, Mini-Mental State Examination; PD, Parkinson disease; UPDRS,
Unified Parkinson Disease Rating Scale.

Deficits in impulse inhibition and interference control are in accordance with early dysfunction of the dorsolateral and orbitofrontal frontostriatal circuits.³⁸ Differences between patients and controls were more significant regarding the components without motor requirements (the non-motor score), which argues against a major influence of motor dysfunction on the FAB performance.

MMSE scores were also significantly lower in the PD group, with a significantly higher proportion of subjects scoring below cut-off. The PD patients had significantly lower scores on the MMSE episodic memory and visuoconstructive tasks. Discrete deficits in verbal memory^{30,33,37} and visuoconstructive tasks^{29,37,39,40} have also been found in other neuropsychological studies of early-stage PD patients.^{30,33,37}, and ^{29,37,39,40} respectively. This suggests that non-frontal cortical deficits, usually prominent in patients with full-blown dementia, could begin as early as the start of motor symptoms. Impairment in the pentagon-copying task in early-stage PD seems to be of clinical relevance, as this task has been linked to cognitive decline and the development of dementia in parkinsonian syndromes.³⁹ The percentage of our patients with MMSE scores below cut-off was similar to some other studies performed in early-stage PD (eg, 10% for Foltynie and co-workers)³⁴; however, other investigators have not found significant differences in global cognitive function, as assessed by the MMSE, between early-stage PD patients and controls.^{32,8,30} The discrepancy might be explained by these studies' patients having a younger mean age than ours at the time of assessment.

FAB scores were not related to motor symptoms and showed no association with dopaminergic doses. This suggests that extra-nigral damage could play some role in executive dysfunction, even in the early stages of disease, as other authors have proposed.²⁹ Our results also suggest that motor dysfunction itself, and particularly the intensity of tremor, could have some influence on FAB performance. MMSE correlated very significantly with motor function, particularly bradykinesia and speech impairment. This finding is in accordance with studies showing a relation between cognitive impairment and non-tremor motor symptoms in PD. Gago and collaborators¹³ found that speech impairment also correlated significantly with MMSE scores. Williams and colleagues found bradykinesia to be a strong predictor of cognitive impairment, as assessed by MMSE.¹¹ The physiopathology of bradykinesia is not fully understood, but several studies have suggested a non-motor component. The concept of bradyphrenia suggests a relation between global cognitive function, dependent on cortical cholinergic activation, and motor information processing.⁴¹ This would explain the strong relationship between global cognitive function and bradykinesia found in our study. Non-tremor motor signs and global cognitive dysfunction could be related to more advanced disease, caused by spreading of neuropathological changes beyond the nigrostriatal pathways. Several studies have described an association between executive dysfunction and gait

disturbance, as reviewed by Snijders et al.⁴² Contrary to studies performed in later-stage patients, we did not find significant differences between tremor-dominant and PIGD patients, maybe because these are less differentiated in early disease. The PIGD classification does not include bradykinesia, but depends on gait and disequilibrium symptoms, which are not frequent in early-stage PD. Also, the UPDRS items that we used to characterize gait and equilibrium may have lacked sensitivity in detecting smaller changes. These could be better assessed by standard rating scales such as the Tinetti mobility index or timed tests.⁴² FAB correlated significantly with age, but not with duration of disease. Some studies have not found a significant association with age.^{17,18} Others,⁴³ in particular a study performed in Portuguese patients,²⁶ did find a relationship. Divergent findings could be explained by sample differences, related either to age at inclusion or to cultural background.

Our results suggest that early-stage PD can cause significant frontal dysfunction as well as deficits in non-frontal capacities such as memory and visuoconstructive abilities. Non-frontal dysfunction also correlated significantly with bradykinesia and dysarthria. We achieved these results using simple brief cognitive tests, suggesting that these tests are sensitive enough to detect early signs of cognitive dysfunction in the first stages of PD and could be used for screening. Longitudinal studies will be needed to confirm whether MMSE and FAB cut-off scores can be used to predict the likelihood of PD patients progressing to dementia.

Our study has some limitations that should be taken into account. The subjects were not assessed for depression, a frequent PD finding that has been shown to influence cognitive test performance.⁴⁴ The present study does not shed light on how depression affects cognition during the early stages of PD. Further, our analysis did not include side of motor onset, which has been found to be relevant for cognition in PD.⁹ We should say, also, that as FAB and the MMSE are micro-batteries, results from correlations with demographic and clinical variables are less meaningful than if we had used a wider set of neuropsychological tests. Another possible limitation is the criteria used for classifying patients as early stage, which were broader than in some of the previous studies.

REFERENCES

1. Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:323–332.
2. Levin BE, Katzen HL. Early cognitive changes and nondementing behavioural abnormalities in Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 1995; 65:85–95.
3. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351: 2509–2518.
4. Dubois B, Tolosa E, Kulisevsky J, et al. Efficacy and safety of donepezil in the treatment of Parkinson's disease patients with dementia. Presented at the 15th Annual Convention of APA, San Francisco, 2007.
5. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-Mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–198.

- 1 6. Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf A, et al. Mild cognitive
3 impairment is common in Parkinson's disease patients with normal
Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism
Relat Disord.* 2009;15:226–231.
- 5 7. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. Cognitive impairment in 873
patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the
7 German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with
Dementia (GEPAD). *J Neurol.* 2008;255:255–264.
- 9 8. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, et al. Montreal cognitive
assessment performance in patients with Parkinson's disease with
"normal" global cognition according to mini-mental state
11 examination score. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:304–308.
- 13 9. Kandiah N, Narasimhan K, Lau PN, et al. Cognitive decline in
early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:605–608.
- 15 10. Liepelt I, Reimold M, Maetzel W, et al. Cortical hypometabolism
assessed by a metabolic ratio in Parkinson's disease primarily
reflects cognitive deterioration-[18 F]FDG-PET. *Mov Disord.*
2009;24:1504–1511.
- 17 11. Williams LN, Seignourel P, Crucian GP, et al. Laterality, region,
and type of motor dysfunction correlate with cognitive impairment
in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:141–145.
- 19 12. Oh JY, Kim YS, Choi BH, et al. Relationship between clinical
phenotypes and cognitive impairment in Parkinson's disease (PD).
Arch Gerontol Geriatr. 2009;49:351–354.
- 21 13. Gago MF, Garrett MC, Fonseca MR, et al. How do cognitive and
axial motor signs correlate in Parkinson's disease? A 6-year
prospective study. *J Neurol.* 2009;256:1655–1662.
- 23 14. Braak H, Rüb U, Del Tredici K. Cognitive decline correlates with
neuropathological stage in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.*
2006;248:255–258.
- 25 15. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for
Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement
disorder society task force. *Mov Disord.* 2007;22:2314–2324.
- 27 16. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al. The FAB: a frontal
assessment battery at bedside. *Neurology.* 2000;55:1621–1626.
- 29 17. Kenangil G, Orken DN, Ur E, et al. Frontal assessment battery in
patients with Parkinson's disease in a Turkish population. *Cogn
Behav Neurol.* 2010;23:26–28.
- 31 18. Takagi R, Kajimoto Y, Kamiyoshi S, et al. The frontal assessment
battery at bedside (FAB) in patients with Parkinson's disease. *No To
Shinkei.* 2002;54:897–902.
- 33 19. Guedj E, Allali G, Goetz C, et al. Frontal Assessment Battery
is a marker of dorsolateral and medial frontal functions: a
SPECT study in frontotemporal dementia. *J Neurol Sci.* 2008;273:
35 84–87.
- 37 20. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's
disease. *Arch Neurol.* 1999;56:33–39.
- 39 21. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and
mortality. *Neurology.* 1967;17:427–442.
- 41 22. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual
of mental disorders. *Text Revision.* 4th ed. Washington DC: APA;
43 2000.
- 45 23. Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS Development
Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S,
Marsden CD, Calne DB, et al, eds. *Recent Developments in
Parkinson's Disease.* Florham Park, NJ: Macmillan Health Care
Information; 1987:153–163.
24. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of
Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort.
Neurology. 1990;40:1529–1534.
25. Parkin SG, Gregory RP, Scott R, et al. Unilateral and bilateral
pallidotomy for idiopathic Parkinson's disease: a case series of 115.
Mov Disord. 2002;17:682–692.
26. Lima FC, Meireles LP, Fonseca R, et al. The frontal Assessment
Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal
measures of executive functioning. *J Neurol.* 2008;255:1756–1761.
27. Guerreiro M, Silva AP, Botelho MA. Adaptação à população
portuguesa da tradução do Mini-Mental State Examination
(MMSE). *Revista Portuguesa de Neurologia.* 1994;9–10.
28. Morgado J, Rocha CS, Maruta C, et al. Novos valores Normativos
do Mini-Mental State Examination. *Sinapse.* 2009;9:10–16.
29. Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, et al. Cognitive impairment in
early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor
disability. *Brain.* 1991;1145:2095–2122.
30. Farina E, Gattellaro G, Pomati S, et al. Researching a differential
impairment of frontal functions and explicit memory in early
Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2000;73:259–267.
31. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of
Parkinson's disease. *Brain.* 1983;257–270.
32. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, et al. Cognitive profile of patients
with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology.* 2005;65:1239–1245.
33. Hietanen M, Teräsväinen H. Cognitive performance in early
Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1986;73:151–159.
34. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, et al. The cognitive ability of
an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The
CamPaIGN study. *Brain.* 2004;127:550–560.
35. Uekermann J, Daum I, Bielsawski M, et al. Differential executive
control impairments in early Parkinson's disease. *J Neural Transm
Suppl.* 2004;68:39.
36. Stoffers D, Berendse HW, Deijen JB, et al. Deficits on Corsi's block-
tapping task in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat
Disord.* 2003;10:107–111.
37. Elgh E, Domellöf M, Linder J, et al. Cognitive function in early
Parkinson's disease: a population-based study. *Eur J Neurol.*
2009;16:1278–1284.
38. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior.
Arch Neurol. 1993;50:873–880.
39. Cormack F, Aarsland D, Ballard C, et al. Pentagon drawing and
neuropsychological performance in dementia with Lewy bodies,
Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Parkinson's disease
with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19:371–377.
40. Levin BE, Llabre MM, Reisman S, et al. Visuospatial impairment in
Parkinson's disease. *Neurology.* 1991;41:365–369.
41. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, et al. Pathophysiology of
bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain.* 2001;124:2131–2146.
42. Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, et al. Neurological
gait disorders in elderly people: clinical approach and classification.
Lancet Neurol. 2007;6:63–74.
43. Appollonio I, Leone M, Isella V, et al. The Frontal Assessment
Battery (FAB): normative values in an Italian population sample.
Neurol Sci. 2005;26:108–116.
44. Bugalho P, da Silva JA, Cargaleiro I, et al. Psychiatric symptoms
screening in the early stages of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2011,
Doi: 10.1007/s00415-011-6140-8.

AQ6

Clinical features associated with REM sleep behavior disorder symptoms in the early stages of Parkinson's disease

Paulo Bugalho · Joaquim Alves da Silva ·
Bernardo Neto

Received: 12 March 2010 / Revised: 27 May 2010 / Accepted: 14 July 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract We aimed to characterize the clinical features associated with REM sleep behaviour disorder (RBD) in early stage Parkinson's disease (PD). Presence of clinical RBD was determined according to ICSD minimal clinical criteria and a validated RBD questionnaire. We registered time of appearance of RBD symptoms in relation to PD onset and the occurrence of RBD symptoms in the past in non-RBD patients. RBD and non-RBD groups were compared in terms of motor and cognitive dysfunction. The same comparisons were made between patients who reported RBD symptoms at some point in time (including those non-RBD patients that reported occurrence of RBD symptoms in the past) and those who did not (RBDS and non-RBDS, respectively). We assessed 75 patients. Forty-one (55%) patients presented with RBD, 19 beginning before PD onset. Five non-RBD patients reported having had RBD symptoms in the past. There were no significant differences between RBD and non-RBD patients. RBDS group presented a significantly higher proportion of non-tremor motor sub-type compared to non-RBDS patients. Our results suggest that RBD is very frequent in the early stages of PD. In some patients, RBD symptoms could have disappeared before or in the first years after motor disturbance onset. Non-tremor motor sub-type was related to RBD symptoms history, rather than to the presence of RBD

clinical criteria at time of evaluation, suggesting that the physiopathological changes that cause the association with motor status could remain, in spite of symptom fluctuation.

Keywords Early stage · Parkinson's disease · REM sleep behavior disorder · Motor dysfunction

Introduction

REM sleep behaviour disorder (RBD) refers to violent behavior during sleep, related to loss of REM sleep muscular atonia and enactment of vivid dreams [34]. In some patients, RBD manifests itself as an isolated phenomenon, while in others it appears in the context of a neurological disorder, particularly the parkinsonian syndromes related to alpha-synuclein deposition, including PD [4, 19].

The prevalence of RBD in PD has varied from study to study and controversy persists regarding the time of appearance of the symptoms. Some studies have addressed the relation between RBD, cognitive disturbance and particular motor symptoms in PD. Recent investigations detected a higher degree of cognitive dysfunction in PD populations with RBD, including executive deficits [36] visuo-spatial dysfunction, [26, 38] and mild cognitive impairment [14]. Marion's' group found a higher risk for developing dementia in PD-RBD patients, although they could not find significant differences between RBD and non-RBD patients on any specific cognitive test [27].

Some authors have found a relation between the presence of RBD and the non-tremor motor subtype [21, 31], which usually represents worse prognosis. Other investigators, however, have found either no significant difference in motor dysfunction patterns [39] or significantly lower motor scores in RBD patients [16].

P. Bugalho (✉)
Neurology Department, Hospital de Egas Moniz (CHLO),
Rua da Junqueira, 126, 1349-019 Lisbon, Portugal
e-mail: paulobugalho@sapo.pt

J. A. da Silva · B. Neto
Psychiatry Department,
Hospital de S. Francisco Xavier (CHLO),
Lisbon, Portugal

Pathological and imaging studies suggest that RBD is probably related to degeneration of brain stem nucleus involved in sleep stage regulation, namely the locus coeruleus, the pedunculopontine nucleus, raphe nucleus and substantia nigra [3]. These structures are also implicated in the control of movement and cognition, which could explain the association between cognitive disturbance and parkinsonian symptoms in RBD patients.

REM sleep behaviour disorder has been reported to be an early phenomenon in PD patients and some interest aroused concerning its importance as a prognostic factor for early motor and cognitive deterioration. We thus aimed to characterize the clinical features related to RBD, in a selected population of early stage PD patients.

Methods

Subjects ascertainment

Parkinson's disease (PD) patients, diagnosed according to validated criteria [15], were consecutively recruited from Egas Moniz Neurology Department's outpatient clinic. Early stage PD was defined as disease duration (time in years from appearance of first motor symptom) up to 5 years and Hoehn and Yahr (HY) [18] stage from 1 to 2.5, included. We excluded subjects with relevant medical history or other neurological diseases.

Patients signed informed consent forms. No other intervention was made that required approval from the local ethics committee. The study was performed according to the 1964 Declaration of Helsinki.

Clinical assessment

Patients were evaluated with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part II and III [11], after receiving their usual medication and while on *on* state. Separated scores were derived for tremor, rigidity, akinesia, speech and gait/postural stability symptoms, from items 20 and 21, 22, 23 to 27, 18, and 29 to 30, respectively. Percentages were calculated by dividing each score by total UPDRS III score. Patients were separated into tremor and postural instability and gait difficulty (PIGD) predominant motor groups, according to the classification system proposed by Jankovic et al. [20]. Dopaminergic treatment was calculated as L-Dopa equivalent doses (DED) [30].

The presence of hallucinations was determined, according to the DSM-IV definition [1].

Frontal function was assessed with the frontal assessment battery (FAB), a rapid screening battery validated for PD [9]. Patients were also evaluated with the Portuguese

version of the mini-mental state examination (MMSE) [12, 17]. We determined the number of patients with frontal (FAB) and global (MMSE) cognitive dysfunction, according to age and educational level, using published cut-off scores for the Portuguese versions of the tests [25, 28].

RBD assessment

Clinical interview to the patients and bed partners was used to confirm the presence of minimal clinical criteria for RBD, according to the International Classification of Sleep Disorders: violent behaviour during sleep and body movements or vocalization indicative of dream enacting [2]. Assisted by their bed partners, the patients also answered the REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ), a recently proposed screening tool, which proved great sensitivity and reasonable specificity for RBD diagnosis as confirmed by polysomnography [37]. RBDSQ contains 13 questions, covering several aspects of RBD symptom spectrum. Patients who reported compatible clinical history on the last 6 months and who scored above the proposed cut-off score of 4 on the RBDSQ were classified as having clinical RBD. These patients were also asked to specify if the symptoms compatible with RBD (minimal clinical criteria for RBD, as stated above) were present before PD onset. Patients who denied having RBD symptoms at the moment of evaluation were asked if they had experienced such symptoms in the past, and whether after or before PD onset. Patients with and without RBD symptoms at time of assessment will be addressed as RBD and non-RBD patients, respectively. Patients with a history of RBD symptoms (either present, or past) and those who denied ever having experienced RBD symptoms will be addressed as RBDS and non-RBDS patients.

REM sleep behaviour disorder assessment was performed by an interviewer blinded to the cognitive and motor evaluation and vice versa.

Data analysis

RBD and non-RBD groups were compared on the following variables: UPDRS total and partial motor scores, motor score percentages, HY stage, proportion of patients with tremor/non-tremor, or PIGD/non-PIGD motor sub-types, DED, age at study inclusion, disease duration, age of disease onset and proportion of patients with frontal and global cognitive dysfunction. We also assessed differences in gender proportion between the two groups, and compared male and female RBD patients on the different RBDSQ items.

The same comparisons were made between RBDS and non-RBDS patients.

Two-way *t* students tests for independent samples were used to compare means. Proportions were compared by means of Chi-Square or Fisher tests, as appropriated. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

We included 75 early stage PD patients (32 males). There were 58 patients on dopaminergic treatment. Mean DED was 408.2 ± 434.80 . There were not any patients on anticholinergic drugs, antipsychotics or acetylcholine esterase inhibitors. Mean disease duration was 2.8 ± 1.36 years. Mean age of onset was 69.8 ± 7.40 . Mean and standard deviation values for HY stage were 1.8 and 0.68, respectively. Mean UPDRS score was 18.1 ± 11.56 . Tremor predominant motor sub-type was overrepresented in this sample (41 patients vs. 25 patients on the PIGD group). Eight patients had scores bellow cut-off on the MMSE (global cognitive dysfunction). Twenty-six patients presented with significant frontal dysfunction.

We found 41 (55%) patients presenting with clinical RBD. Mean RBDSQ score was 8.05 ± 2.44 on the RBD group and 2.7 ± 1.00 on the non-RBD group. On the RBD group, 19 patients reported having experienced the symptoms before disease onset. Five non-RBD patients reported having had symptoms compatible with RBD before study assessment. Three of these patients reported that the symptoms had occurred before PD onset. In total, 46 (61%) patients reported symptoms compatible with RBD at some point in time, 21 of them before PD onset (Fig. 1).

REM sleep behaviour disorder patients did not differ significantly from non-RBD patients in terms of age at

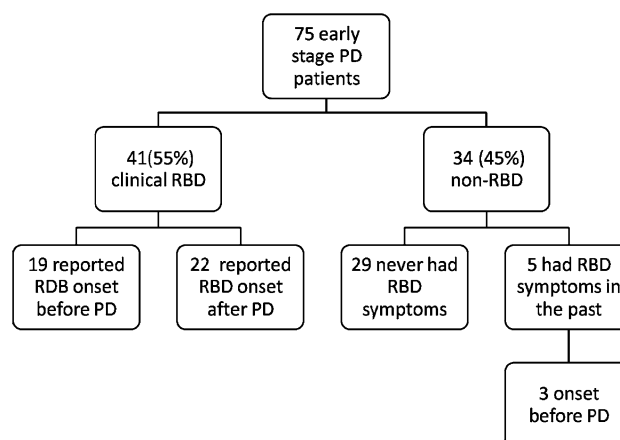


Fig. 1 Patients distribution according to the presence of RBD symptoms. In total, 46 patients reported RBD symptoms (past or present), of which 22 before PD onset

study inclusion, education, disease duration, age of PD onset, HY stage and DED. There was no relation between RBD and a particular motor subtype. We did not find significant differences between RBD and non-RBD groups on any UPDRS scores or percentages. RBD did not differ significantly from non-RBD patients on the proportion of patients with cognitive dysfunction (Table 1).

Only five patients reported hallucinations, of which two had RBD.

The difference in gender proportion was non-significant, with a higher proportion of males in the non-RBD group (Table 1).

When comparing male and female patients on the different items of the RBDSQ, we found that a higher

Table 1 Comparison between RBD and non-RBD patients and between patients with and without RBD symptoms history

	RBD (<i>n</i> = 41)	Non-RBD (<i>n</i> = 34)	RBDS (<i>n</i> = 46)	Non-RBDS (<i>n</i> = 29)
Age	72.3 ± 7.04	72.8 ± 7.44	72.6 ± 6.67	72.5 ± 8.04
Education (years)	5.2 ± 4.61	4.2 ± 3.55	5.2 ± 4.49	4.0 ± 3.54
Gender (male/female)	15/26	17/17	18/28	14/15
Age at PD onset	69.6 ± 7.27	70.0 ± 7.65	69.7 ± 6.89	69.8 ± 8.28
Duration of disease (years)	2.8 ± 1.36	2.8 ± 1.39	2.8 ± 1.31	2.7 ± 1.47
Hoehn and Yahr	1.8 ± 0.61	1.9 ± 0.54	1.8 ± 0.60	1.8 ± 0.56
Dopa equivalent doses	408.3 ± 339.56	408.1 ± 533.14	446.7 ± 445.19	347.1 ± 418.19
Global cognitive dysfunction (MMSE)	4	4	5	3
Frontal cognitive dysfunction (FAB)	13	13	16	10
UPDRS III	17.8 ± 11.15	18.4 ± 12.23	18.0 ± 11.29	18.1 ± 12.22
Motor sub-type				
PIGD dominant	13	12	16	9
Tremor dominant	20	21	21	20 ^a

Values are mean ± standard deviation, except for gender, cognitive function and motor sub-type

^a $p = 0.048$ there were no other significant differences between groups. RBDS group includes patients with RBD symptoms at time of assessment (RBD patients) plus those non-RBD patients that reported occurrence of RBD symptoms in the past

proportion of male patients reported to have dreams involving physical aggression to themselves or their bed-partners (question 5., 11 out of 15 vs. 10 out of 26, $p = 0.031$). They also reported more affirmative answers to question 6.4, related to objects falling from bedside table during dreaming (9 out of 15 vs. 2 out of 26, $p = 0.0003$).

Age at study inclusion, education, disease duration, age of onset, HY stage and DED did not differ significantly between RBDS and non-RBDS patients. Global cognitive dysfunction was more frequent on the RBDS group, but the difference was non-significant. Non-tremor motor sub-type was significantly more frequent in RBDS patients (Table 1).

Discussion

We found a high percentage of patients with possible RBD, confirming the tight association between PD and RBD, even in the early stages of disease. Almost half of these patients reported onset of RBD symptoms before the appearance of motor dysfunction. This is in line with the neuropathological studies revealing early involvement of sleep related structures in PD, preceding that of the nigro-striatal system [6], and also with reports in which RBD anticipated for many years the appearance of motor symptoms in parkinsonian syndromes [35]. RBD prevalence was higher than in most other studies, performed in patients with more advanced stage disease, either using only clinical criteria [4, 7, 16, 23, 33, 39], or polysomnography for RBD diagnosis [10, 13, 21, 31, 32], with the exception of De Cock study [8]. This higher prevalence could be related to the specificity of our study population, constituted only by early stage patients, which would suggest a higher frequency of this parasomnia, or worse symptoms, at the beginning of motor dysfunction, a hypothesis that only a longitudinal study could confirm. Interestingly, Gjerstad and collaborators found RBD symptoms to disappear in 18% of their patients after 4 years follow up [16]. Olson and co-workers also reported that RBD symptoms seemed to improve in time in their secondary RBD cases [29]. Lavault also found the percentage of patients with RBD to diminish over time [22]. Although symptom assessment was only retrospective, our results agree with those of Gjerstad and Lavault follow-up studies [16, 22], suggesting that the presence of RBD symptoms varies in time. In some part of the PD population, RBD symptoms could have disappeared by the time PD has begun, or in the first years after motor disturbance onset, as shown by the five patients without RBD at time of study inclusion who referred having symptoms compatible with this parasomnia in the past, which apparently had resolved spontaneously.

We found no association between RBD and gender, although previous studies on RBD have suggested it to be most prevalent in male patients, either in idiopathic RBD cases [29] or PD related cases [13, 19, 21, 32–34, 39]. Despite this, some investigators have also failed to find any association between RBD and male gender in PD patients [7, 8, 23, 36]. It has been hypothesized that RBD symptoms could be more intense in male patients or easier to detect by the patient or bed partner, thus making these patients more prone to seek medical help. In fact, when comparing symptom profile between RBD male and female groups, as assessed by the different questions of the RBDSQ, we found men to report more frequently acts of aggression during dreaming as well as objects falling from the bedside table. These symptoms could represent a higher level of distress for the patients and/or bed partner, or be more easily noted, creating a higher need for medical advice and leading more male patients to sleep centres. These findings are also in accordance with the higher aggression levels found by other authors in PD male patients' dreams [5], which could be in the origin of the more frequent aggressive behaviour.

Contrary to some investigations [14, 26, 36, 38], we were not able to find significant differences between non-RBD and RBD patients on cognitive measures. As would be expected in such early stages of disease, we found only a very limited number of patients with global cognitive dysfunction. There was a higher percentage of patients with significant frontal type deficits, which is also consistent with previous studies reporting executive dysfunction as the primary cognitive deficit in PD. Significant in more advanced stages of disease, cognitive symptoms are usually not an important issue in the first years of motor dysfunction, and consist mainly of subtle deficits in executive dysfunction [24]. The rapid screening tests we used could lack sensitivity to differentiate between patient groups. In fact, other studies were also unable to find significant differences in MMSE scores [22, 23].

We did not find any relation between the presence of RBD and PIGD/non-tremor dominant motor sub-type. This also goes against the findings of some investigators [21, 23, 31]. In spite of this, we did find a significantly higher proportion of patients with the non-tremor motor subtype on the RBDS group (although this group included only an extra five patients than the RBD group). This means that the pattern of non-tremor motor subtype predominance described in many studies was found in our patients only when using history of RBD symptoms, either present or past, as a grouping factor, suggesting that, although the symptoms of RBD can fluctuate in time, or improve to the point that they are not reported by patients any more, the physiopathological changes that cause the association with more disabling motor status

remain. Which is not surprising, given that the nature of RBD in PD is probably neurodegenerative and thus irreversible. RBD symptoms, past or present, could thus represent an early marker of a particular pattern of neuronal loss progression, which leads to postural and gait dysfunction, persisting after waning of the sleep symptoms.

Our study presents some limitations. Use of clinical criteria alone for RBD diagnosis could be considered a drawback. Using video-polisomnography as gold standard, most studies have found that clinical interviews based on minimal ICSD criteria present high specificity for RBD diagnosis in PD patients [8, 13, 33]. With one exception [8], clinical criteria presented lower sensitivity for RBD diagnosis [10, 13], due to that fact that polysomnography studies are more apt to detect subclinical changes. This is especially important for PD patients, who frequently suffer from other sleep disorders, whose symptoms could hide those of RBD. This means that the disadvantage of using clinical criteria in PD patients is mainly one of sensitivity, leading to an underestimation of RBD prevalence. However, given the high frequency of RBD, we can infer that lack of sensitivity was probably not a significant issue in our study. We should also refer that the frequency of RBD diagnosis was high even when compared with studies that only used clinical interview as a diagnostic tool, reinforcing the hypothesis that the difference could be due to the specificity of our PD population (early stage PD) and not to methodological variations. Recall bias could have affected retrospective assessment of RBD symptoms. We can not exclude that some non-SRBD patients could have presented symptoms in the past which they did not remember, or that some of the symptoms reported by SRBD patients could be due to other parasomnias. However, patients had short duration disease and they were only asked if the symptoms had appeared before disease onset (a point in time which is easy to recall), or if they had been present at any time in the past (for the non-RBD group) and not to estimate the duration of symptoms. This said, we acknowledge that these results will benefit by being confirmed by follow-up assessment.

In conclusion, our data suggests that RBD symptoms are very frequent in early stage PD. The presence of RBD symptoms seems to vary in time and could have disappeared by the time PD has begun, or in the first years after motor disturbance onset. Non-tremor motor sub-type was related to RBD symptoms history, rather than to the presence of RBD clinical criteria at time of evaluation. This suggests that, although the symptoms of RBD can fluctuate in time, the physiopathological changes that cause the association with more disabling motor status remain.

References

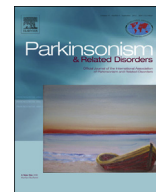
1. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorder, 4th edn. APA, Washington, DC
2. American Sleep Disorders Association (1997) International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association, Rochester, MN
3. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin SC, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H (2007) Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 130(11):2770–2788
4. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE (2001) Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 16(4):622–630
5. Borek LL, Kohn R, Friedman JH (2007) Phenomenology of dreams in Parkinson's disease. *Mov Disord* 22(2):198–202
6. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24(2):197–211
7. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT (1998) Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 51(2):526–529
8. De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, Teixeira A, Apartis E, Elbaz A, Roze E, Willer JC, Derenne JP, Agid Y, Arnulf I (2007) Restoration of normal muscle control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain* 130:450–456
9. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B (2000) The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 55:1621–1626
10. Eiseensehr I, v Lindeiner H, Jäger M, Noachtar S (2001) REM sleep behavior disorder in sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography? *J Neurol Sci* 186(1–2):7–11
11. Fahn S, Elton RL, members of the UPDRS development committee (1987) Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Lieberman A (eds) Recent developments in Parkinson's disease. MacMillan Health Care Information, Florham Park, NJ, pp 153–163
12. Folstein M, Folstein S, McHugh P (1975) Mini-Mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189–198
13. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompré S, Carrier J, Montplaisir J (2002) REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 59:585–589
14. Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, Desjardins C, Massicotte-Marquez J, Panisset M, Montplaisir J (2009) Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 66:39–47
15. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S (1999) Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 56:33–39
16. Gjerstrad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP (2008) Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:387–391
17. Guerreiro M, Silva AP, Botelho MA (1994) Adaptação à população portuguesa da tradução do mini-mental state examination (MMSE). *Revista Portuguesa de Neurologia* 1:9
18. Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427–442
19. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, Tolosa E (2006) Rapid-eye-movement sleep

- behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 5:572–577
20. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, Huber S, Koller W, Olanow C, Shoulson I, Stern M, Tanner C, Weiner W, Parkinson Study Group (1990) Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson study group. *Neurology* 40(10):1529–1534
 21. Kumru H, Santamaria J, Tolosa E, Iranzo A (2007) Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 8:779–783
 22. Lavault S, Leu-Semenescu S, Tezenas du Montcel S, de Cock VC, Vidailhet M, Arnulf I. Does clinical rapid eye movement behavior disorder predict worse outcomes in Parkinson's disease? *J Neurol*. doi:[10.1007/s00415-010-5482-y](https://doi.org/10.1007/s00415-010-5482-y)
 23. Lee JE, Kim KS, Shin H-W, Sohn YH (2010) Factors related to clinically probable REM sleep behaviour disorders in Parkinson disease. *Parkinson Relat Disord* 16(2):105–108
 24. Levin BE, Katzen HL (1995) Early cognitive changes and non-dementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 65:85–95
 25. Lima FC, Meireles LP, Fonseca R, Castro SL, Garrett C (2008) The frontal assessment battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. *J Neurol* 255(11):1756–1761
 26. Marques A, Dujardin K, Boucart M, Pins D, Delliaux M, Defebvre L, Derambure F, Monaca C (2010) REM sleep behaviour disorder and visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *J Neurol*. doi:[10.1007/s00415-009-5328-7](https://doi.org/10.1007/s00415-009-5328-7)
 27. Marion M, Qurashi M, Marshall G, Foster O (2008) Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? *J Neurol* 255(2):192–196
 28. Morgado J, Rocha CS, Maruta C, Guerreiro M, Martins IP (2009) Novos valores normativos do mini-mental state examination. *Sinapse* 9(2):10–16
 29. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH (2000) Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 123(2):331–339
 30. Parkin SG, Gregory RP, Scott R, Bain P, Silburn P, Hall B, Boyle R, Joint C, Aziz TZ (2002) Unilateral and bilateral pallidotomy for idiopathic Parkinson's disease: a case series of 115. *Mov Disord* 17:682–692
 31. Póstuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J (2008) REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:1117–1121
 32. Póstuma RB, Gagnon J-F, Vendette M, Charland K, Montplaisir J (2008) Manifestations of Parkinson disease differ in association with REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 23(12):1665–1672
 33. Scaglione C, Vignatelli L, Plazzi G, Marchese R, Negrotti A, Rizzo G, Lopane G, Bassein L, Maestri M, Bernardini S, Martinelli P, Abbruzzese G, Calzetti S, Bonuccelli U, Provini F, Coccagna G, Bologna, Genova, Parma and Pisa Universities Group for the study of REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease (2005) REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. *Neurol Sci* 25:316–321
 34. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW (1986) Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 9:293–308
 35. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW (1996) Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 46(2):388–393
 36. Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, Cristina S, Marchioni E, Nappi G, Mancini F, Pacchetti C (2006) REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21(4):462–466
 37. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH (2007) The REM sleep behavior disorder screening questionnaire—a new diagnostic instrument. *Mov Disord* 22(16):2386–2393
 38. Vendette M, Gagnon JF, Décary A, Massicotte-Marquez J, Póstuma RB, Doyon J, Panisset M, Montplaisir J (2007) REM sleep behaviour disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 69(19):1843–1849
 39. Yoritaka A, Ohizumi H, Tanaka S, Hattori N (2009) Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder: are there any clinical differences? *Eur Neurol* 61:164–170



Contents lists available at ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parkreldis

REM sleep behavior disorder and motor dysfunction in Parkinson's disease – A longitudinal study

Paulo Bugalho^{a,b,*}, Miguel Viana-Baptista^{a,b}^a Neurology Department Hospital de Egas Moniz (CHLO), Lisboa, Portugal^b Departamento de Neurologia, CEDOC, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, 1169-056 Lisbon, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 April 2013

Received in revised form

4 June 2013

Accepted 18 July 2013

Keywords:

Parkinson's disease

REM sleep behavior disorder

Bradykinesia

Risk factor

ABSTRACT

Objectives: Longitudinal assessment of a Parkinson's disease (PD) cohort, to investigate the evolution or REM sleep behavior symptoms (RBD) over time and to test the relation between RBD at onset and motor dysfunction progression.

Methods: An early stage PD cohort ($n = 61$) was assessed at two time points, separated by a two years interval. Diagnostic criteria for RBD were: violent behavior during sleep and body movements or vocalization indicative of dream enacting and at least six affirmative answers in the REM sleep behavior disorder screening questionnaire. Motor function assessment was performed with the Unified Parkinson's Disease Scale part II and III (total and partial scores for tremor, bradykinesia, rigidity, gait/postural instability and dysarthria).

Results: 25 Patients had RBD at baseline, vs. 35 at follow-up. Three RBD changed to non-RBD at follow-up, while 10 non-RBD patients developed RBD at follow-up (annual incidence of 12.5%). RBD and non-RBD patients did not differ significantly at baseline or follow-up. The presence of RBD at baseline was significantly related to an increase in UPDRS total and bradykinesia scores over time.

Discussion: RBD symptoms can vary over time and have a tendency to increase during the early stages of disease. The presence of RBD symptoms could be a risk factor for motor function deterioration and particularly for bradykinesia worsening.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

REM-sleep behavior disorder (RBD) is a REM sleep parasomnia characterized by violent behavior during sleep, related to loss of REM sleep muscular atonia and enactment of vivid dreams [1]. RBD can occur in isolation, but is most frequent in patients with neurodegenerative disorders, particularly those associated with Lewy body deposition, like Multiple System Atrophy, Lewy-body dementia and Parkinson's disease (PD) [2]. In a previous study, we have presented results from a cross-sectional analysis of a cohort of early stage PD patients, in which worse non-tremor motor symptoms were found to be associated with past or present RBD symptoms [3]. Several other cross-sectional studies have suggested that RBD could be associated with specific PD phenotypes, comprising a predominance of postural instability and gait difficulties [4–7]. However, there is a need for longitudinal studies, in

which the significance of RBD as a risk factor can be determined more accurately.

We conducted a longitudinal assessment of the previously mentioned cohort, in order to assess the evolution of RBD over time and to evaluate the predictive value of RBD for motor dysfunction progression in PD.

2. Methods

Seventy-five early stage PD patients, diagnosed according to validated criteria [8], were consecutively recruited from Hospital Egas Moniz Neurology Department's outpatient clinic. All patients had clinically satisfactory response to dopaminergic treatment, and none presented with cerebellar dysfunction, signs of autonomic dysfunction, or other signs suggestive of multiple system atrophy or other atypical parkinsonism. Early stage PD was defined, at baseline, as disease duration (time in years from appearance of first motor symptoms to first assessment) up to 5 years and Hoehn and Yahr (HY) [9] stage from 1 to 2.5, included.

Patients were assessed twice, with a two year interval (t_0 and t_1), with the same instruments and by the same observer.

2.1. Motor assessment

Patients were assessed with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part II and III [10], after receiving their usual medication and while on on state. Separated scores were derived for tremor, rigidity, bradykinesia, speech and

* Corresponding author. Neurology Department Hospital de Egas Moniz (CHLO), Rua da Junqueira, 126, 1349-019 Lisboa, Portugal. Tel.: +351 213622459.

E-mail address: paulobugalho@sapo.pt (P. Bugalho).

gait/postural stability symptoms, from items 20 and 21, 22, 23 to 27, 18, and 29 to 30, respectively. Patients were split into three motor groups, according to the classification system proposed by Jankovic and co-workers [11]: i. tremor predominant; ii. intermediate; iii. postural instability and gait difficulty (PIGD) predominant. Recent studies have shown that motor phenotype variation over time occurs usually in the tremor-PIGD direction and that this progression is predictive of worse prognosis [12]. For statistical purposes, motor status progression was defined as a change from the tremor dominant form to the intermediate or PIKD phenotype, versus maintenance of tremor subtype or a change from intermediate of PIKD subtype to tremor (patients who had PIKD subtype at baseline and maintained that status were excluded from this analysis). Dopaminergic treatment was calculated as L-Dopa equivalent doses (DED) [13].

2.2. RBD assessment

Clinical interview with the patients and bed partners was used to confirm the presence of minimal clinical criteria for RBD, according to the International Classification of Sleep Disorders (ICSD): violent behavior during sleep and body movements or vocalization indicative of dream enacting [14]. Assisted by their bed partners, the patients also answered the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ), a recently proposed screening tool, which proved to have great sensitivity and reasonable specificity for RBD diagnosis as confirmed by polysomnography [15]. RBDSQ contains 13 questions, covering several aspects of RBD symptom spectrum. In the original study a score of at least five positive answers was proposed as the cut-off value for possible RBD. However, we chose to use 6 as the cut-off score, as proposed by a more recent investigation, that validated this scale for use in PD population [16]. Patients who fulfilled the ICSD minimal criteria and scored above cut-off on the RBDSQ were classified as possible RBD cases (RBDp). Patients which did not fulfill both criteria were classified as non-RBDp patients.

2.3. Statistical analysis

The annual incidence of RBDp was calculated as the number of new RBDp cases divided by the time elapsed (in years), divided by the total number of patients without RBDp at t_1 . We used the McNemar test to compare the proportion of RBDp and non-RBDp between baseline and follow-up. Two way independent sample t tests or Mann–Whitney tests (depending on the distribution of the variables) where used to compare continuous variables at baseline and follow-up, between RBDp and non-RBDp patients. Repeated measures ANOVA was used to test the relation between the presence of RBDp at baseline (between-patients factor) and the variation of motor scores over time (within-patients variables).

Ethics: Patients and controls signed informed consent forms. The ethics committee of the institution approved the investigation protocol. The investigation was performed according to the Declaration of Helsinki.

3. Results

Of the 75 patients assessed at t_0 , 61 patients were reassessed at t_1 . Two patients died, from causes unrelated to PD; 1 refused reassessment; diagnosis changed in 4, who at follow-up were found not to have PD; 7 patients could not be found at t_2 . Patients who could not be assessed at t_1 , showed a tendency for older age (75.4 ± 4.55 vs. 71.9 ± 7.53 , $p = 0.099$), and older age of onset (72.7 ± 4.75 vs. 69.1 ± 7.76 , $p = 0.098$). There were no significant differences in demographic or motor variables between these patients and those that were available for reassessment. RBDp prevalence was not significantly different: 4 (29%) vs. 28 (46%), $p = 0.370$.

The number of RBD cases increased from t_0 to t_1 , although the difference did not reach significance (28–35, $p = 0.950$). Annual incidence of RBD was 12.5%. Variation from non-RBD to RBD was more frequent than in the opposite direction, but most patients maintained the baseline diagnosis (Fig. 1).

Forty-seven patients were on dopaminergic treatment at t_0 (mean DED 390 ± 355.8), 18 exclusively on L-Dopa (mean DED 267.2 ± 287.9), 7 exclusively on dopamine agonists (mean DED 170 ± 164.4) and 22 on both (mean DED 674.1 ± 370.7). Four patients were additionally under treatment with MAO inhibitors (2 with selegiline, two with rasagiline), as a co-adjutant treatment to L-Dopa. At t_1 , 59 patients were on dopaminergic treatment, 21 exclusively on L-Dopa (mean DED 498.4 ± 213.9), 8 exclusively on dopamine agonists (mean DED 185.0 ± 118.9) and 30 on both

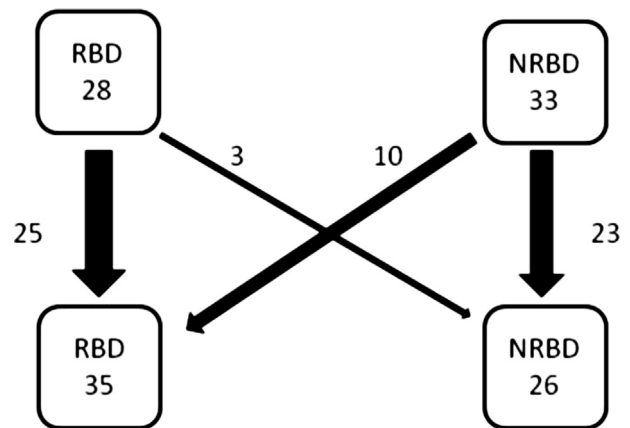


Fig. 1. Evolution of RBD symptoms between t_0 and t_1 . Legend: values represent number of patients.

(mean DED 751 ± 370.8). To investigate the relation between dopaminergic doses increase (calculated as DED at t_1 – DED at t_0) and RBD diagnosis change from t_0 to t_1 , we compared total, L-Dopa, and dopamine agonist doses increase between patients that changed from to RBDp to non-RBDp, maintained non-RBDp diagnosis, maintained RBDp diagnosis or changed from non-RBDp to RBDp (ANOVA followed by Bonferroni post-hoc analysis). We found no significant differences. Ten patients were on SSRI at t_0 (7 had RBD symptoms) and 1 RBD patient was on clonazepam. There were no patients on rivastigmine. At t_1 , 15 patients were on SSRI (11 with RBD), 5 were on rivastigmine (3 with RBD) and 3 on clonazepam (all RBD patients). There was no significant relation between the use of these medications and the presence of RBD at t_0 or t_1 . Two patients who were on SSRI at t_0 suspended this medication at t_1 , while three who were not on SSRI at t_0 , had started this medication at t_1 . Change in SSRI was not significantly related with change in RBD diagnosis (Chi-square tests).

Fifteen patients presented with PIKD phenotype at t_0 , and maintained that status at t_1 , being excluded from motor status progression analysis. Of the other 46 patients, 16 showed motor status progression. Nine of these patients had RBDp at t_0 , a non significant relation ($p = 0.352$).

RBDp and non-RBDp groups did not differ significantly regarding motor scores, either at t_0 or t_1 . The presence of RBDp at onset was significantly related to increase in UPDRS total scores and very significantly related to increase of bradykinesia scores (Table 1). Paired samples t test revealed a significant ($p = 0.032$) increase in bradykinesia in patients who presented RBDp at t_0 , and a non significant increase in the non-RBD group ($p = 0.336$).

4. Discussion

We found a high prevalence of RBDp in our early stage PD cohort. Although most patients retained their baseline RBD diagnosis at follow-up, there was a net increase in RBDp cases over time, with an annual incidence of 12.5%. Lavault and coworkers [17] found a decrease in RBD cases over a two year follow up and a lower annual incidence (9%), although they started with a higher prevalence of RBD at baseline. In Gjerstad's et al. study [18], which had a longer follow-up (8 years, three visits), there was a much larger fluctuation in RBD symptoms, with only 3 out of 89 patients maintaining an RBD diagnosis at all three assessments and total RBD percentages varying from 14.7% at first assessment, to 27.3% on the second visit and 14.6% at the last appointment. Divergences regarding previous studies could be caused by differences in PD

Table 1

Motor evolution according to RBDp status at onset.

	RBDp		Non-RBDp		F	p
	t0	t1	t0	t1		
HY stage	1.9 ± 0.6	2.4 ± 0.6	1.8 ± 0.6	2.1 ± 0.7	2.660	0.108
UPDRS	20.9 ± 11.2	25.1 ± 11.3	16.7 ± 10.8	19.3 ± 11.3	4.554	0.037*
Tremor	4.0 ± 3.6	2.9 ± 3.8	4.1 ± 3.8	4.0 ± 3.9	0.588	0.446
Rigidity	3.1 ± 3.4	2.8 ± 1.9	1.6 ± 2.6	2.3 ± 2.1	3.568	0.064
Bradykinesia	8.9 ± 6.7	12.0 ± 5.9	6.2 ± 5.6	7.3 ± 6.5	7.752	0.007**
Dysarthria	0.8 ± 0.8	1.0 ± 1.0	0.5 ± 0.7	0.9 ± 0.9	1.083	0.302
Gait/Posture	1.5 ± 1.2	2.0 ± 1.4	1.3 ± 1.2	1.85 ± 1.2	0.513	0.477
DED	395.3 ± 385.8	537.7 ± 253.7	442.5 ± 446.0	579.9 ± 355.6	0.294	0.590

Values are mean ± SD. F and p values represent results of repeated measures ANOVA, used to test the relation between RBD status at t0 and score variation from t0 to t1
*p < 0.05; **p < 0.01.

HY – Hoehn and Yahr stage; UPDRS – Unified Parkinson Disease Rating Scale total score; DED – L-dopa equivalent doses.

populations, as ours was a selected, early stage cohort. A shorter follow-up time and different case ascertainment method (Gjerstad's study was population based) may also have contributed to these differences. Also, each of the three studies based RBD diagnosis in a different questionnaire, which could have resulted in different diagnosis rates. All in all, results from our study and those of Lavault and Gjerstad's, suggest that RBD symptoms suffer fluctuations over time, which are probably less expressive in the early stages of disease, according to our results. This should be taken into account when interpreting RBD prevalence results obtained in questionnaire based, cross-sectional analysis.

Our results suggest that RBD could be associated with worsening of PD motor symptoms, and particularly of bradykinesia. We found only one longitudinal study that has assessed the relation between RBD and progression of motor symptoms [17], which did not find significant associations. This study used a different categorization of motor function: symptoms were aggregated in dopamine and non-dopamine responsive symptoms, and bradykinesia was not studied separately. Several cross-sectional studies have suggested that RBD could be associated with worse motor symptoms. Sixel-Döring and collaborators [6] found that RBD was related to higher HY motor stage and falls. In Lee and collaborators study [4], RBD patients had a lower proportion of their UPDRS scores accounted for by tremor, compared to those without RBD. Kumru [7] also found an association between RBD and non-tremor symptoms, as well as Postuma and collaborators [5]. Our own cross-sectional study, showed a higher prevalence of PIGD phenotype in patients with present or past RBD symptoms [3]. These findings suggest a relation between RBD and axial, gait and equilibrium related symptoms. This remains a matter of debate, however, as recent studies were unable to find worse gait/postural dysfunction in PD-RBD patients compared to PD patients without RBD [19]. Our data argues against an association between RBD and PIGD phenotype. To our knowledge, our study is the first to find a longitudinal relation between RBD and bradykinesia. This difference is relevant at a pathophysiological level, as bradykinesia shows a strong relation with substantia nigra degeneration and dopaminergic deficits [20]. There are studies that point to a relation between the presence of RBD and a decrease in dopaminergic function on the striatum in functional imaging [21] (although other studies have in turn contradicted these results [22]). Our results could suggest that RBD is associated with a faster progression of neuronal loss in substantia nigra.

The present investigation has some limitations. Like in most of the longitudinal studies performed so far, and many of the cross-sectional studies, RBD diagnosis was based on clinical criteria and a questionnaire, instead of polysomnography. This method does not take in account asymptomatic cases (i.e. REM sleep without atonia cases). On the other hand, the lower specificity of the RBDSQ could have resulted in an overestimation of RBDp cases. We should also

point that the test-retest reliability of RBDSQ was not investigated in the PD validation study. RBD assessment at t0 could have increased bed-partners awareness for mild symptoms, as previously reported by Postuma et al. [23], resulting in an increase of RBD cases at follow-up. As advantages, we should refer the longitudinal nature of the study, in a field which is lacking this kind of methodology, and the different categorization of motor function, which has allowed us to find a specific relation between RBD and bradykinesia.

In conclusion, our results suggest that RBD symptoms can vary over time, and that the presence of RBD could be a risk factor for motor function deterioration and particularly for bradykinesia worsening.

Acknowledgments

We are grateful to Dr. Joaquim Alves da Silva for his valuable comments during the preparation of the manuscript.

References

- [1] Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986;9: 293–308.
- [2] Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001;16(4):622–30.
- [3] Bugalho P, da Silva JA, Neto B. Clinical features associated with REM sleep behavior disorder symptoms in the early stages of Parkinson's disease. *J Neurol* 2011;258(1):50–5.
- [4] Lee JE, Kim KS, Shin HW, Sohn YH. Factors related to clinically probable REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16(2):105–8.
- [5] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008;79(10):1117–21.
- [6] Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* 2011;77:1048–54.
- [7] Kumru H, Santamaria J, Tolosa E, Iranzo A. Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2007;8:779–83.
- [8] Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999;56:33–9.
- [9] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427–42.
- [10] Fahn S, Elton RL. Members of the UPDRS development committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Lieberman A, editors. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park, NJ: MacMillan Health Care Information; 1987. p. 153–63.
- [11] Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson study group. *Neurology* 1990;40(10):1529–34.
- [12] Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(8):1123–30.
- [13] Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(15):2649–85.

- [14] American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association; 1997.
- [15] Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire—a new diagnostic instrument. *Mov Disord* 2007;22(16):2386–93.
- [16] Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Uemura Y, Nakashima K. Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients. *Sleep Med* 2011;12(7):711–3.
- [17] Lavault S, Leu-Semenescu S, Tezenas du Montcel S, Cochen de Cock V, Vidailhet M, Arnulf I. Does clinical rapid eye movement behavior disorder predict worse outcomes in Parkinson's disease? *J Neurol* 2010;257(7):1154–9.
- [18] Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008;79:387–91.
- [19] Benninger DH, Michel J, Waldvogel D, Candia V, Poryazova R, van Hedel HJ, et al. REM sleep behavior disorder is not linked to postural instability and gait dysfunction in Parkinson. *Mov Disord* 2010;25(11):1597–604.
- [20] Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol* 1997;41(1):58–64.
- [21] Iranzo A, Valldeoriola F, Lomeña F, Molinuevo JL, Serradell M, Salamero M, et al. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol* 2011;10(9):797–805.
- [22] Kotagal V, Albin RL, Müller ML, Koeppe RA, Chervin RD, Frey KA, et al. Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012;71(4):560–8.
- [23] Postuma RB, Bertrand J-A, Montplaisir J, Desjardins C, Vendette M, Rios Romenets S, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorders and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2012;7(6):720–6.

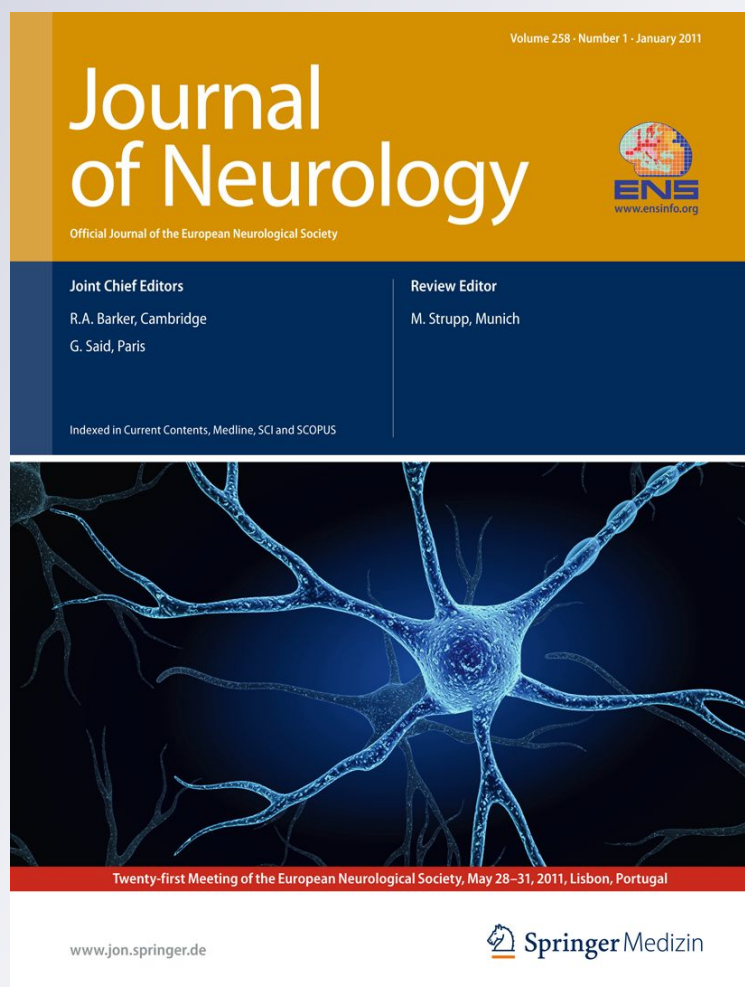
Psychiatric symptoms screening in the early stages of Parkinson's disease

Paulo Bugalho, Joaquim Alves da Silva,
Inês Cargaleiro, Madalena Serra &
Bernardo Neto

Journal of Neurology
Official Journal of the European
Neurological Society

ISSN 0340-5354

J Neurol
DOI 10.1007/
s00415-011-6140-8



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your work, please use the accepted author's version for posting to your own website or your institution's repository. You may further deposit the accepted author's version on a funder's repository at a funder's request, provided it is not made publicly available until 12 months after publication.

Psychiatric symptoms screening in the early stages of Parkinson's disease

Paulo Bugalho · Joaquim Alves da Silva ·
Inês Cargaleiro · Madalena Serra · Bernardo Neto

Received: 21 April 2011 / Revised: 5 June 2011 / Accepted: 6 June 2011
© Springer-Verlag 2011

Abstract Psychiatric complaints are common in Parkinson's disease (PD), and have a significant influence in disease outcome and quality of life. Little attention has been paid to psychiatric symptoms at early stage disease. We aimed to screen a population of early stage PD patients for psychiatric symptoms and to study the relation with motor and cognitive function. Thirty-six early stage PD patients underwent motor [Hoehn and Yahr (HY), Unified Parkinson's Disease Rating Scale] and cognitive [Frontal Assessment Battery, Mini-Mental State Examination (MMSE)] assessment as well as general psychiatric [Symptom Check-List 90 (SCL-90-R)] and psychosis [Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)] screening. Relation between psychiatric domains scores was studied with principal component analysis. Relation between psychiatric, disease related, cognitive and motor function was assessed with bivariate correlation (Pearson). SCL-90-R scores were higher for somatization (significant scores in 66.7% of patients), depression (36.1%), anxiety (27%) and obsessive—compulsive symptoms (OCS) (52.8%). Scores

were highly correlated, except for psychosis and phobia. Depression and anxiety were negatively correlated to MMSE score and dopaminergic doses, respectively. BPRS scores were higher for somatic concern, depression, anxiety and hallucinations. There was segregation between depression, anxiety, hallucinations, other positive psychotic symptoms and negative psychotic symptoms. Depression was related to MMSE score. We found a high prevalence of psychiatric complaints in PD patients, mostly related to depression, anxiety, somatization and OCS. Hallucinations were also frequent, but not associated to cognitive function or dopaminergic doses, suggesting a different physiopathological background.

Keywords Parkinson's disease · Early stage · Psychiatric symptoms · Obsessive—compulsive symptoms · Depression · Psychosis · Cognitive dysfunction

Introduction

Psychiatric disorders are common in Parkinson's disease (PD), exerting a strong influence on quality of life [26]. Most studies performed in non-demented patients have investigated only a subset of psychiatric disorders, and few have conducted a global screening of psychiatric symptoms [2, 23, 34]. Studies performed specifically in early stage disease are even more rare [3], although there has been proof that non-motor symptoms are early manifestations in PD. Little attention has been paid to symptoms of the psychotic sphere at this stage, probably because they are generally thought as late symptoms, mostly related to high doses of dopaminergic medication. Obsessive—compulsive symptoms (OCS) have also been infrequently addressed in screening studies [34]. In this investigation,

P. Bugalho (✉)
Neurology Department, Hospital de Egas Moniz (CHLO),
Rua da Junqueira, 126, 1349-019 Lisbon, Portugal
e-mail: paulobugalho@sapo.pt

P. Bugalho
Neurology Department, Faculdade de Ciências Médicas de
Lisboa, Lisbon, Portugal

J. A. da Silva · I. Cargaleiro · M. Serra · B. Neto
Psychiatry Department, Hospital de S. Francisco Xavier
(CHLO), Lisbon, Portugal

J. A. da Silva
Psychiatry Department, Faculdade de Ciências Médicas de
Lisboa, Lisbon, Portugal

we aimed to screen a population of early stage PD patients for psychiatric symptoms, including psychosis, anxiety, depression and OCS, and to study the relation between psychiatric symptoms, cognitive and motor function.

Methods

Early stage PD patients, diagnosed according to validated criteria [16], were consecutively recruited from Hospital Egas Moniz Neurology Department's outpatient clinic. Early stage PD was defined as disease duration (time in years from appearance of first motor symptom to study assessment) up to 5 years and Hoehn and Yahr [19] stage from 1 to 2.5, included. We excluded patients with other neurological disorders, and particularly patients with a history or imagiological evidence of stroke.

PD assessment

Patients were evaluated with the Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) parts II and III [11], after receiving their usual medication and while in *on* state. Patients were split into tremor and postural instability and gait difficulty (PIGD) predominant motor groups, according to the classification system proposed by Jankovic and co-workers [20]. Dopaminergic treatment was calculated as L-Dopa equivalent doses (DED) [30].

Cognitive assessment

Executive function was assessed with the Frontal Assessment Battery (FAB) [9]. It has been validated for PD [9, 21, 35], showing high correlation with classical frontal neuropsychological tests [9] and significant differences between patients and controls [21, 35]. Global cognitive function was evaluated with the Mini-Mental State Examination (MMSE) [14], which has been recently recommended by the Movement Disorder Society Task Force for Level I testing, to assess PD associated with a decreased global cognitive efficiency [10]. Dementia was diagnosed according to DSM-IV-R criteria [5].

Psychiatric assessment

Patients were evaluated by experienced psychiatrists, specifically trained on the Brief Psychiatric Rating Scale expanded version (BPRS) [29], and blinded to motor and cognitive examination. The BPRS is widely used for assessing the positive, negative, and affective symptoms of individuals who have psychotic disorders, and has been recommended to assess psychosis in PD [13]. The BPRS

expanded version consists of 24 symptom constructs. Items 1–14 are rated on the basis of individual self-report. Items 15–24 are rated on the basis of observed behaviour and speech. The rater should enter a number ranging from 1 (not present) to 7 (extremely severe). A 0 is entered if the item is not assessed. A final score is reached by adding each of the 24 score items.

The Symptom Check-List 90 is a self administered 90 item questionnaire, assessed with a five point Likert Scale (0, not at all; 4, extremely often), which evaluates symptoms comprising somatization, obsessive-compulsive symptoms, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, paranoid ideation and psychoticism. The Global Severity Index (GSI) is the average of the 90 items. Scores >1 are considered as pathological [7].

Data analysis

SCL-90-R

We calculated the mean and standard deviation for each of the nine dimension scores. We calculated the number of patients with pathological scores (>1) in each of the test dimensions. To evaluate the relation between the various psychopathological dimensions, we performed correlation analysis between the 9 dimensions scores, followed by principal component analysis with varimax rotation. Eigenvalues above 1 were considered as loading on one factor. Correlation analysis (using two-tailed Pearson correlation coefficients) was then performed between SCL-90-R variables and demographic, disease related, cognitive and motor variables.

BPRS

We calculated the means and standard deviation for each of the 24 scores. We also calculated the number of patients which scored above 1 in each of the 24 symptoms construct. We then conducted a principal component analysis, with varimax rotation, both to reduce the number of variables and to assess the relation between them. Eigenvalues above 1 were considered as loading on one factor. Factors were further selected after interpretation of the correspondent scree plot. Given the high number of variables, each patient was given a score on each factor, and these were used for correlation analysis instead of the original variables.

We compared psychiatric scores between PIGD and tremor predominant motor sub-types, by means of two-tailed *t* student tests for independent samples. Proportions were compared by means of Chi-Square statistics.

Results

We include 36 early stage PD patients. Clinical and demographic characteristics are summarized in Table 1. Amantadine was not used by any patient and neither neuroleptics or cholinesterase inhibitors. No patient presented criteria for dementia.

Mean and standard deviation values for each SCL-90-R dimension were as follows: somatization (1.32 ± 0.53), obsessive-compulsive symptoms (1.12 ± 0.65), interpersonal sensitivity (0.69 ± 0.55), depression (0.904 ± 0.59), anxiety (0.76 ± 0.50), hostility (0.41 ± 0.45), phobic anxiety (0.74 ± 0.58), paranoid ideation (0.52 ± 0.46), psychoticism (0.41 ± 0.46), and the Global Severity Index (0.83 ± 0.41). Figure 1 shows the prevalence of pathological scores for each SCL-90-R dimension. Significant scores were more frequent for somatization dimension (66.7%). Obsessive-compulsive symptoms were significant in 52.8% of the patients, followed by depression and anxiety (36.1 and 27% of patients), respectively. Twenty-five patients presented with pathological scores in at least one SCL-90-R dimension, 20 in more than one dimension. Mean number of pathological scores per patient was 2.7 ± 2.73 (range 0–7). Scores were highly correlated, although psychosis and phobia showed less significant correlations with the other variables (Table 2). Principal component analysis yielded two rotated factors, which represented 74.29% of the total sample variance. Factor one was significantly associated with all variables except for psychoticism and hostility, which were significantly correlated with factor 2 ($r = 0.721$ and $r = 0.836$, respectively).

SCL-90-R scores were not significantly correlated to age, disease duration and age of onset. DED was negatively correlated with anxiety, but not to other SCL-90-R items. Depression and Global Severity Index scores were negatively correlated to MMSE score, in a significant way. All

other correlation between MMSE and SCL-90-R were negative, but non significant. There were no significant correlations with FAB (Table 3). There were no significant differences between patients with PIGD and tremor dominant motor sub-types.

BPRS total mean score was 30.58 ± 4.02 . Patients scored higher in somatic concern (2.17 ± 1.21), depression (1.86 ± 1.10), anxiety (2.19 ± 1.14), hallucinations (1.75 ± 1.13) and motor retardation (1.89 ± 0.95). Mean scores were lower for other items: suicidality (1.28 ± 0.66), guilt (1.22 ± 0.54), hostility (1.03 ± 0.17), grandiosity (1.08 ± 0.28), elevated mood (1.08 ± 0.28), suspiciousness (1.25 ± 0.55), unusual thought content (1.08 ± 0.37), self-neglect (1.08 ± 0.28), disorientation (1.08 ± 0.37), blunted affect (1.25 ± 0.65), emotional withdrawal (1.06 ± 0.23), tension (1.08 ± 0.28), uncooperativeness (1.03 ± 0.17), distractibility (1.11 ± 0.32), motor hyperactivity (1.08 ± 0.28). Symptoms related to bizarre behavior, conceptual disorganization, excitement, mannerisms and posturing were not detected in our population (score 1). Figure 2 shows the number of patients scoring positive (>1) on each of the BPRS symptoms. Thirteen patients presented positive scores for hallucinations, five on the moderate range of severity (score 4), the others with lower scores. These patients were all on dopaminergic treatment, against none on the non treated group (13 out of 32 vs. 0 out of 4, $p = 0.274$). Nine patients with hallucinations were on L-Dopa exclusively, five on dopamine agonists, and six on both, a non significant difference.

Bizarre behavior, conceptual disorganization, excitement, mannerisms and posturing related variables were excluded from principal component analysis. This yielded eight rotated factors with eigenvalues above 1. After observation of the scree plot, the first five were chosen which represent 58% of the total sample variance. Rotated component matrix showed Factor 1 to be mainly correlated to Anxiety ($r = 0.657$), Guilt ($r = 0.831$), Hostility ($r = 0.793$) and Tension ($r = 0.814$). Factor 2 was correlated to Depression ($r = 0.815$), Suicidality ($r = 0.727$), Motor hyperactivity ($r = 0.514$) and Somatic concern ($r = 0.558$). Factor 3 was correlated to Blunted affect ($p = 0.869$), Motor retardation (0.700) and Uncooperativeness (0.719). Factor 4 was related to Hallucinations ($r = 0.657$) and Self neglect ($r = 0.868$). Factor 5 was correlated with Suspiciousness ($r = 0.794$), Unusual thought content ($r = 0.619$) and Emotional withdrawal ($r = 0.772$). Each patient was given a score on these factors. Table 4 shows correlations between factors, total BPRS score, demographic, cognitive variables and DED. Significant correlations were found between BPSR total score and age (positive) and between Factor 2 and both cognitive variables. As MMSE and FAB were very

Table 1 Clinical and demographic characteristics

Gender (male/female)	17/19
Age (years)	72.8 ± 7.01
Disease duration (years)	3.08 ± 1.34
Hoehn and Yahr stage	1.92 ± 0.60
Dopamine equivalent dosis	474.0 ± 379.90
Dopaminergic treatment (L-Dopa/dopamine agonists/L-Dopa + dopamine agonists/none)	17/6/9/4
Motor sub-type (tremor/PIGD/intermediate)	16/18/2
FAB score	11.3 ± 3.07
MMSE score	27.8 ± 2.49

Values are mean \pm standard deviation, except for gender, dopaminergic treatment and motor sub-type (number of patients)

Fig. 1 Prevalence of pathologic scores in SCL-90-R. Bars represent number of patients with pathological scores in each of SCL-90-R categories (from a total of 36)

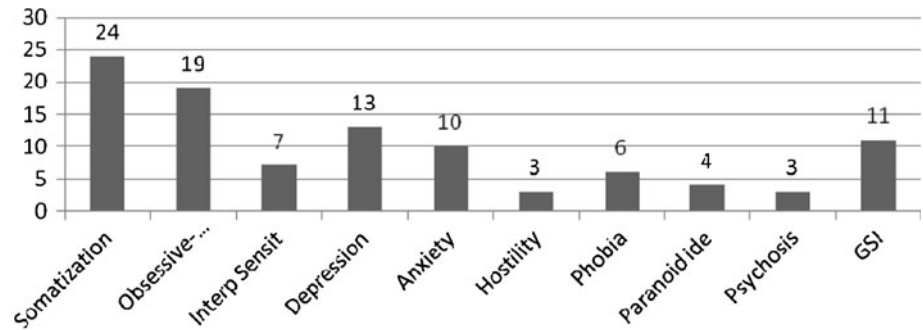
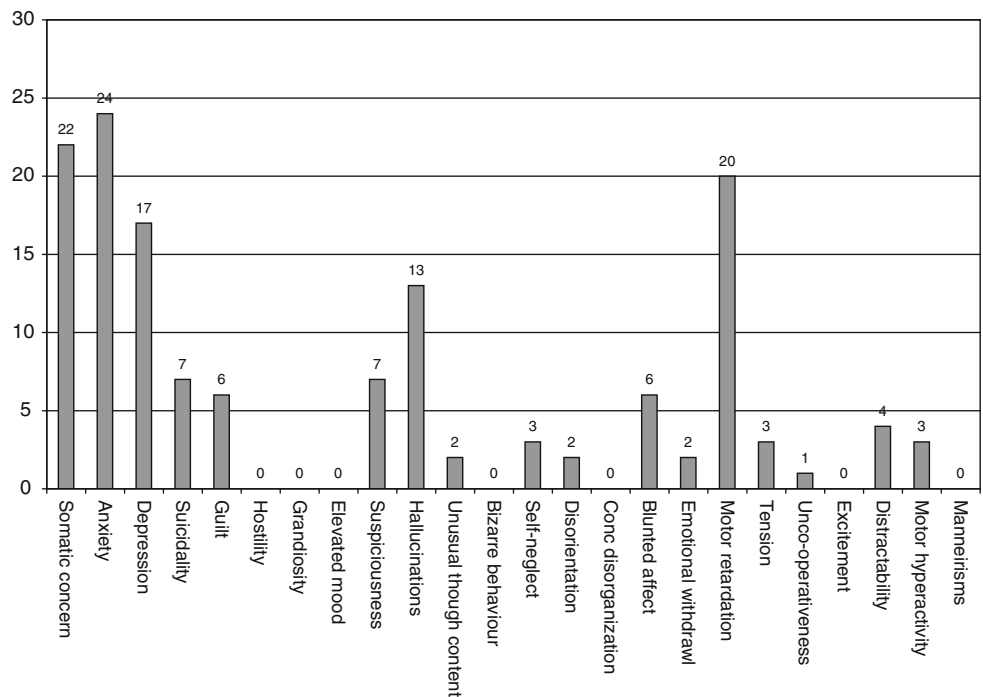


Table 2 Correlation between SCL-90-R scores

	OCS	Interpersonal sensitivity	Depression	Anxiety	Hostility	Phobia	Paranoid ideation	Psychosis
Somatization	0.529**	0.564*****	0.592*****	0.596*****	0.362*	0.341*	0.469***	0.336*
OCS		0.740*****	0.829*****	0.782*****	0.465***	0.418*	0.593*****	0.328
Interpersonal sensitivity			0.794*****	0.787*****	0.555***	0.503***	0.623*****	0.436**
Depression				0.854*****	0.415*	0.346*	0.582*****	0.441**
Anxiety					0.522***	0.328	0.662*****	0.439**
Hostility						−0.107*	0.442**	0.529***
Phobia							0.344*	0.039

Values are correlation coefficient (Pearson). ***** $p < 0.00005$; **** $p < 0.0005$; *** $p < 0.005$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$

Fig. 2 Prevalence of scores >1 in BPRS. Bars represent number of patients with score >1 in each of the BPRS items



significantly correlated, a second analysis was done, using partial correlation. MMSE was correlated with Factor 2, controlling for FAB. The correlation remained significant ($r = -0.425$, $p = 0.011$). When FAB was correlated with Factor 2, controlling for MMSE, the correlation was no

longer significant ($r = -0.098$, $p = 0.576$). We did not find any significant correlation between BPRS and motor function. We also did not find differences between motor sub-types. DED was not significantly correlated to any BPRS factor. To discriminate between the effects of

Table 3 Correlation between SCL90-R, demographics, motor and cognitive function

	Age	Age of onset	Duration	DED	MMSE	FAB	HY	UPDRS total
Somatization	0.127	0.115	0.068	0.057	−0.320	0.098	0.105	0.052
OCS	−0.084	−0.069	−0.082	−0.146	−0.107	0.118	−0.210	−0.151
Interpersonal sensitivity	−0.109	−0.095	−0.079	−0.315	−0.299	−0.087	−0.252	−0.143
Depression	−0.193	−0.171	−0.124	−0.261	−0.336*	−0.088	−0.146	−0.005
Anxiety	−0.300	−0.281	−0.121	−0.336*	−0.239	0.067	−0.276	−0.085
Hostility	−0.247	−0.227	−0.120	−0.321	−0.094	0.153	−0.154	0.097
Phobia	0.082	0.058	0.133	0.176	−0.316	−0.253	−0.144	−0.216
Paranoid ideation	−0.276	−0.270	−0.050	−0.250	−0.037	−0.071	−0.282	−0.232
Psychosis	−0.252	−0.243	−0.066	−0.139	−0.244	0.088	−0.063	0.316
GSI	−0.139	−0.133	−0.038	−0.213	−0.335*	0.005	−0.170	−0.042

Pearson correlation coefficients (*r*). * *p* < 0.05

Table 4 Correlation between demographic, cognitive variables and BPRS factors

	Age	Age of onset	Duration	DED	FAB	MMSE	HY	UPDRS total
Factor 1	−0.289	−0.237	−0.289	−0.065	0.274	0.186	0.048	0.028
Factor 2	−0.141	−0.131	−0.060	−0.083	−0.352	−0.525**	0.074	0.039
Factor 3	−0.229	−0.248	0.082	0.131	0.065	0.155	−0.114	0.015
Factor 4	0.073	0.080	−0.030	0.112	0.082	−0.035	0.246	0.154
Factor 5	−0.077	−0.070	−0.039	−0.016	−0.228	−0.036	−0.029	0.236
Total score	−0.344*	−0.319	−0.153	0.027	−0.049	−0.253	0.032	0.132

Pearson correlation coefficients (*r*) and significance levels (*p*). * *p* < 0.05, ** *p* < 0.001

dopamine agonists and L-Dopa, we performed a second analysis, which included L-Dopa and dopamine agonist doses as separate variables. We also did not find any significant correlation. The same occurred when correlating DED directly with hallucination scores.

Discussion

Assessment with the SCL-90-R revealed a high prevalence of significant psychiatric symptoms, related mainly to somatization, OCS, anxiety and depression. Aarsland and collaborators [3], who evaluated early stage PD patients, also found depression and anxiety to be very frequent, and depression to be the most frequent clinical significant symptom. They also found apathy and sleep disturbances to be very prevalent, which were not specifically investigated in our study. In turn, they did not look for somatization or OCS. Siri and coworkers [34] use SCL-90-R in a population with a longer duration of disease. Somatization, OCS, anxiety and depression symptoms were also more prevalent, although lower than in our study. Using the neuropsychiatric inventory, Aarsland and collaborators [2] found that 61% of patients presented with psychiatric symptoms, with depression, anxiety and hallucinations as the most common behavioral dysfunction. Similar findings

were reported by Kulisevsky [23] in non demented PD patients. McKinlay and collaborators [26] found that 77% of their PD patients presented with some psychiatric complaint, depression, apathy and fatigue being the more frequent.

Somatization has infrequently been studied in PD. However, a cohort study, performed by Onofri and collaborators [28] in incident cases of PD, found a lower prevalence of significant somatoform symptoms (7%) than in our study, but they used a more conservative approach, based on diagnosis and observation of symptoms on time of assessment and not on symptoms severity. On the other hand, a study using SCL-90-R [34], performed in patients not selected for disease stage, found a higher level of somatization, reaching 56%, which still was below our results.

OCS have frequently been linked to basal ganglia disorders [25]. In relation to Parkinson's disease, studies have been discordant. Maia [24], and Harbishettar [18] were unable to find significant OCS in their PD patients. Alegret [4], however, found them to be especially prevalent in advanced stage disease. As alluded to before, Siri [34] also found a high prevalence of significant OCS symptoms in their PD population. Our results suggest, like those of Siri's, that OCS are common in PD and, contrary to Alegret, that they are prevalent even in early stage disease.

Dysfunction of fronto-striatal circuits, particularly of caudate dependent function, could be in the origin of OCS in PD.

The different SCL-90-R scores were highly correlated, with only psychoticism and phobia appearing as more isolated symptoms. A significant correlation between depression and anxiety associated symptoms have been found also in other studies [2, 3, 26, 27]. In fact, this association seems to be stronger in PD than in elderly patients without PD, which led some authors to suggest that these patients suffered from an atypical kind of depression, more related to anxiety [33], which could probably be caused by dysfunction of the same neurotransmitter systems, involving noradrenergic, serotonergic or dopaminergic circuits. The strong relation between anxiety, phobia and OCS is not unexpected, as these are related nosological entities, often present together in patients without degenerative disease.

Motor function was not significantly related to the severity of SCL-90-R symptoms. This is in accordance with the hypothesis that these symptoms are not reactive to the disabling consequences of motor dysfunction, but to the neurobiology of the disease itself, and to derangement of structures outside the nigro-striatal system. DED was significantly correlated to anxiety, with lower anxiety scores corresponding to higher dopaminergic medication. This suggests that dopaminergic treatment could have a positive influence on anxiety, which would agree with some studies that showed an association between a dopamine deprived state and higher levels of anxiety in PD patients [36].

We found a significant correlation between the MMSE score and depression scores in SCL-90-R and the BPRS. Depression has been frequently linked to cognitive deterioration [22, 27], particularly in demented patients. Our data suggests that the relation between depression and cognitive function is present even in early stages, in non demented patients, where a better differentiation can be made between affective and cognitive symptoms. Some have attributed depression symptoms in PD to orbito-frontal derangement, while others point to a more generalized dysfunction. Our study showed significant relation with MMSE, a measure of general cognition, but not to FAB, a frontal oriented test, which seems to supported the last hypothesis.

BPRS assessment also revealed higher scores for depression, anxiety and somatic concern. Mean scores for other items were either null or very low, except for motor retardation and hallucinations. Factor analysis was concordant, with an association between symptoms of the same nosological family. Symptoms related to anxiety, somatic concern and depression aggregated in two different factors (Factor 1 and Factor 2, respectively), while manifestations that could be considered as of the psychosis

dimension appeared separated in three different factors, with hallucinations (Factor 4) segregated from other positive psychosis symptoms (Factor 5) and from negative symptoms (Factor 3). Depression was also negatively correlated to global cognitive function and there were no significant correlations with motor function or dopaminergic treatment.

Contrary to motor retardation, which probably reflects the motor manifestations of disease, hallucinations prevalence could be considered unexpected, as it affected about one-third of the patients. Hallucinations have classically been considered a side effect of dopaminergic medication, although recent studies have failed, for the most part, to show a significant relation between dopaminergic doses and the presence of hallucinations [1, 12, 32]. Dopaminergic treatment, irrespective of dose and type, however, seems to be a determining factor, as hallucinations in drug free PD patients are very rare. In fact, none our drug free patients presented with hallucinations, although the difference was non significant, probably because of the small number of patients that were unmedicated. A number of studies have suggested that psychosis could be related to longer disease duration [12] and advanced motor stage [1, 12]. Our findings of a high prevalence of hallucinations in an early stage population conflict with these results. Demographic differences could in part explain these discrepancies, as most of our patients were aged. Age has been considered as a significant risk factor for psychosis in several studies [12, 32], independent from disease duration. We found a significant relation between BPRS total score and age, which also corroborates this notion. Several authors have found a significant correlation between hallucinations and cognitive dysfunction and depression [1, 12], which was not the case in our study. On the other hand, some studies have suggested that early stage hallucinations represent a different phenomena that those appearing at a more advanced stage. Graham and coworkers [17] have found a prevalence peak of hallucinations in the first 5 years of disease. In these patients, like in ours, hallucinations were not related either to motor state, cognitive dysfunction or depression. In this and in Fenelon's and collaborators [12] study, hallucinations were related to cognitive dysfunction only in late stage disease.

Our study has some limitations, one being the relative small sample size. It could also be improved by using a wider set of cognitive tests. Some motor variables have not been investigated, like the influence of motor onset side. More specific psychiatric symptoms, like impulse control disorders and apathy, were also not included. A comment should also be made regarding patients' age. They were, in fact, older than in most studies performed in early stage patients and our sample could be classified as a late onset PD population. The demographic difference could have

influenced our results. While anxiety, for instance, has been related to younger age at onset [8, 31], psychosis was found mainly in old-age onset patients [15].

In conclusion, we found a high prevalence of psychiatric complaints in PD patients, corroborating the importance of these non motor symptoms. Significant symptoms were mostly related to depression, anxiety, somatization and OCS, which is in accordance with previous studies. Our investigation suggests, additionally, that these symptoms are frequent also in the early motor stages of disease, in non demented patients. Adrenergic and serotonergic dysfunction, due to early degeneration of brain stem nucleus, as described in Braak [6] studies, could cause the early appearance of psychiatric symptoms in PD patients, independently of substantia nigra degeneration and motor dysfunction. Depression was correlated to global cognitive function, suggesting that it could be an early marker of wider brain dysfunction in PD. Hallucinations were also a frequent phenomena, but not associated to cognitive dysfunction, depression or dopaminergic doses, as reported in advanced stage disease, suggesting a different physiological background.

Ethics: Patients and controls signed informed consent forms. No other intervention was made that required approval from an ethics committee, according to the institution's rules. The investigation was performed according to the Declaration of Helsinki.

Conflict of interest None.

References

1. Aarsland D, Larsen JP, Cummins JL, Laake K (1999) Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch Neurol* 56(5):595–601
2. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG et al (1999) Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67(4):492–496
3. Aarsland D, Brønnick K, Alves G et al (2009) The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(8):928–930
4. Alegret M, Junqué C, Valldorola F, Vendrell P, Martí MJ, Tolosa E (2001) Obsessive-compulsive symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(3):394–396
5. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorder, 4th ed edn. APA, Washington
6. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24(2):197–211
7. Derogatis LR (1977) Symptom check list-90 revised. Administration scoring and procedures manual. Clinical Psychometrics Unit, Johns Hopkins University, Baltimore
8. Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, Marsh R, Mellick GD (2010) Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord* 25(7):838–845
9. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B (2000) The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 55:1621–1626
10. Dubois B, Burn D, Goetz C et al (2007) Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the Movement Disorder Society Task Force. *Mov Disord* 22(16):2314–2324
11. Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS Development Committee (1987) Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (eds) *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Macmillan Health Care Information, Florham Park, pp 153–163, 293–304
12. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M (2000) Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 123(Pt 4):733–745
13. Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, Friedman JH, Marsh L, Tröster AI et al (2008) Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 23(4):484–500
14. Folstein M, Folstein S, McHugh P (1975) Mini-mental state a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189–198
15. Friedman A (1994) Old-onset Parkinson's disease compared with young-onset disease: clinical differences and similarities. *Acta Neurol Scand* 89(4):258–261
16. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S (1999) Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 56:33–39
17. Graham JM, Grünwald RA, Sagar HJ (1997) Hallucinations in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63(4):434–440
18. Harbisetar V, Pal PK, Janardhan Reddy YC, Thennarasu K (2005) Is there a relationship between Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder? *Parkinsonism Relat Disord* 11(2):85–88
19. Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427–442
20. Jankovic J, McDermott M, Carter J et al (1990) Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. *Neurology* 40(10):1529–1534
21. Kenangil G, Orken DN, Ur E, Forta H (2010) Frontal assessment battery in patients with Parkinson disease in a Turkish population. *Cogn Behav Neurol* 23(1):26–28
22. Kostić VS, Agosta F, Petrović I et al (2010) Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. *Neurology* 75(10):857–863
23. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Gironell A, Trapecio Group Study (2008) Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* 23(13):1889–1896
24. Maia AF, Pinto AS, Barbosa ER, Menezes PR, Miguel EC (2003) Obsessive compulsive symptoms, obsessive-compulsive disorder, and related disorders in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15(3):371–374
25. McGuire PK (1995) The brain in obsessive-compulsive disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:457–459
26. McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Anderson T, Fink J, Roger D (2008) A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinson's disease patients without dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 14(1):37–42
27. Nègre-Pagès L, Grandjean H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Fourrier A, Lépine JP, Rascol O, DoPaMiP Study Group (2010) Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectional DoPaMiP study. *Mov Disord* 25(2):157–166
28. Onofrj M, Bonanni L, Manzoli L, Thomas A (2010) Cohort study on somatoform disorders in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 74(20):1598–1606
29. Overall JE, Gorham DR (1988) The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacol Bull* 24:97–99

30. Parkin SG, Gregory RP, Scott R et al (2002) Unilateral and bilateral pallidotomy for idiopathic Parkinson's disease: a case series of 115. *Mov Disord* 17:682–692
31. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE et al (2009) Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 24(9):1333–1338
32. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW (1996) Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol* 53(12):1265–1268
33. Schiffer RB, Kurlan R, Rubin A, Boer S (1988) Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 145(8):1020–1022
34. Siri C, Cilia R, De Gaspari D et al (2010) Psychiatric symptoms in Parkinson's disease assessed with the SCL-90R self-reported questionnaire. *Neurol Sci* 31(1):35–40
35. Takagi R, Kajimoto Y, Kamiyoshi S, Miwa H, Kondo T (2002) The frontal assessment battery at bedside (FAB) in patients with Parkinson's disease. *No To Shinkei* 54(10):897–902
36. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL (1996) The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 53(2):175–179

Clinical Study

Psychosis Assessment in Early-Stage Parkinson's Disease: Comparing Parkinson's Psychosis Questionnaire with the Brief Psychiatric Rating Scale in a Portuguese Sample

I. Cargaleiro,¹ M. Serra,¹ J. Alves da Silva,^{1,2} B. Neto,¹
M. Gonçalves-Pereira,² and P. Bugalho^{3,4}

¹ Mental Health and Psychiatry Department, Hospital S. Francisco Xavier (CHLO),
Estrada do Forte do Alto do Duque, 1495-005 Lisbon, Portugal

² CEDOC and Department of Mental Health, Faculdade de Ciências Médicas, (FCM), Universidade Nova de Lisboa,
(UNL), Campo dos Mártires da Pátria, 130, 1169-056 Lisbon, Portugal

³ Neurology Department, Hospital de Egas Moniz (CHLO), Rua da Junqueira 126, 1349-019 Lisbon, Portugal

⁴ CEDOC and Neurology Department, Faculdade de Ciências Médicas, (FCM) Universidade Nova de Lisboa (UNL),
Campo dos Mártires da Pátria, 130, 1169-056 Lisbon, Portugal

Correspondence should be addressed to P. Bugalho, paulobugalho@sapo.pt

Received 1 July 2011; Accepted 31 March 2012

Academic Editor: Daniel H. Jacobs

Copyright © 2012 I. Cargaleiro et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Psychotic symptoms in Parkinson's disease (PD) are frequent, disabling, and an important prognostic factor. Thus, screening instruments for detecting psychosis in PD are needed. For this purpose, we applied the Parkinson's Psychosis Questionnaire (PPQ), a short structured questionnaire, which requires no specific training, along with the Brief Psychiatric Rating Scale, expanded version (BPRS-E), for rating general psychopathology, including psychotic symptoms. We evaluated, in a cross-sectional study, a Portuguese sample of 36 early-stage PD patients (mean age of 73 years; mean duration of illness of 3.2 years). The PPQ total score correlated with the BPRS-E total score (0.359; $P = 0.032$) and with the BPRS-E-positive symptoms score (0.469; $P = 0.004$). The prevalence of psychosis (41.7%) was higher than expected. Sampling bias and detection of minor psychotic phenomena may have contributed to this result. These findings suggest that the PPQ should be further evaluated as a feasible assessment for psychotic symptoms in PD.

1. Introduction

In the context of Parkinson's disease (PD), the term psychosis usually referred to a mental state characterized by hallucinations and/or delusions, occurring with a clear sensorium and a chronic course. In the past years, definitions have changed and the typical hallucinatory syndrome in PD now encompasses other related phenomena, such as minor phenomena, like illusions, sense of presence, and passage hallucinations [1].

Among the nonmotor features of Parkinson's disease (PD), psychotic symptoms are frequent, ranging from 20 to 30% of patients [2]. Over the course of PD, psychotic symptoms, once present, tend to be persistent and progressive [3].

The impact of psychosis is substantial in that it is associated with dementia, depression, earlier mortality, greater caregiver strain, and nursing home placement. Psychosis also has important treatment implications, as it limits the therapy of motor symptoms [4].

Recently, the Task Force of the Movement Disorder Society comprehensively reviewed the scales used to assess psychosis in PD [5]. Albeit none of the current scales has been shown to possess the necessary basic mechanistic and psychometric properties, it was suggested that, in the meantime, the selection of the current scales should be based on the goals of the assessment [5]. Therefore and aiming for a precocious detection of psychotic symptoms in PD, especially in early stage patients, we were interested in exploring

easy-to-use instruments and we selected the Parkinson's Psychosis Questionnaire (PPQ) [2, 5]. It is a brief, structured instrument that was designed for screening psychotic symptoms in PD patients.

We set out to compare the use of a brief and structured screening tool for psychosis in PD, the PPQ, and of the Brief Psychiatric Rating Scale, expanded version (BPRS-E), as a gold standard [6].

2. Material and Methods

2.1. Study Type, Sample, and Location. The study had a cross-sectional design. The sample consisted of 36 consecutive patients (19 females and 17 males) with early stage PD, recruited from Hospital Egas Moniz Neurology Department's outpatient clinic (Lisbon, Portugal). None of the patients refused to enter the study.

To be included, patients were required to have less than 5 years of disease duration since the first motor symptoms were reported and a Hoehn and Yahr stage [7] from 1 to 2.5. Informed consent was obtained from all patients. Patients with diseases of the central nervous system other than PD were excluded from the study.

2.2. PD Diagnosis. PD was diagnosed by P.B., an experienced movement disorder specialist, according to validated clinical criteria [8].

2.3. Demographics and Clinical Variables. Patients' demographic data (gender, age, and education level) and clinical data (duration of illness, levodopa equivalent dose, Hoehn and Yahr stage) were collected. The method for converting the total daily dopaminergic therapeutic dose in levodopa equivalent dose was obtained from published formulas [9].

The evaluation of the patients' cognition was made using the Portuguese version of the Mini-Mental State Examination (MMSE) from Guerreiro et al. [10]. MMSE is a simple, widely used scale to detect cognitive impairment. Although there is a debate on its usefulness as a screening tool for cognitive impairment in PD [11], it may still be considered appropriate for this purpose [5, 12]. In addition, the Frontal Assessment Battery (FAB) was applied for the same purpose [10]. FAB is a rapid screening battery that has been validated for PD [13–15].

2.4. Evaluation of Psychosis/Psychotic Symptoms. Psychiatry trainees (I.C., M.S., J.A.S., and B.N.) assessed the patients for psychotic symptoms, using two different instruments: a structured and easy-to-administer questionnaire that specifically addresses psychotic and related symptoms in PD—the PPQ [2]—and a widely used general psychopathology semistructured instrument—the BPRS-E [6].

The PPQ was developed as a 14-item screening instrument for early recognition of psychosis in PD. The specificity and sensitivity reported by the developers of PPQ were 92.1% and 100%, respectively, using Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders (SCID) as the gold standard [2]. This scale includes probe questions followed by detailed questions regarding four domains. The first domain

includes three questions about the presence or absence of sleep disturbance. The following domain assesses, in four questions, the occurrence of hallucinations and/or illusions, including visual, auditory, and tactile hallucinations. The third domain includes five questions to detect different types of delusions: persecutory, jealousy, poisoning, abandonment, and control. The fourth domain assesses place and time orientation. Within a domain, any positive answer triggers inquiries about frequency (1–3 points) and severity (1–3 points). Each subscore is the product of the frequency multiplied by the severity score for that symptom domain. The total score is obtained by summing all subscores. PPQ case-ness is defined by at least a positive score on the domains of hallucinations/illusions and/or delusions. We used our Portuguese translation of the PPQ. Two English-fluent medical doctors among the authors (BN, JAS) were responsible for this translation. Given the simple straightforward nature of the translation process, backtranslation procedures were skipped. Moreover, face and content validity of the original version are assumed to be preserved.

The BPRS-E [6, 16] was designed for measuring overall psychopathological change in patients with schizophrenia. Validity and reliability have been widely documented [6, 16, 17]. It is administered in a semistructured manner, and it takes about 30 minutes to complete. It comprehends 24 items that can be scored from 1 (not present) to 7 (very severe). The total BPRS-E score is the sum of the scores for each of the 24 items. A Portuguese translation (Caldas de Almeida, Gusmão, Talina, and Xavier—Universidade Nova de Lisboa, 1996; unpublished document) of the BPRS-E was used. Since there is no study describing the factor structure of BPRS-E for PD, we used a BPRS-E factor solution that was described in a sample of European patients with schizophrenia [17] and recently used in Portuguese research [18]. This factor solution includes four subscales: positive symptoms (grandiosity, suspiciousness, hallucinations, unusual thought content, and conceptual disorganisation), negative symptoms (disorientation, blunted affect, emotional withdrawal, motor retardation, self-neglect, uncooperativeness, mannerism, and posturing), manic excitement/disorganization items (hostility, elevated mood, bizarre behaviour, self-neglect, uncooperativeness, excitement, distractibility, motor hyperactivity, mannerism and posturing), and depression/anxiety components (anxiety, depression, suicidality, guilt content, somatic concern, and tension). The subscales score is the sum of the scores for each item within a subscale. In this paper, mean scores (1 to 7) are presented for total BPRS-E and subscale scores.

Assessments with the BPRS-E and PPQ were conducted by the same interviewer for each patient. However, to minimize the bias related to the lack of occultation, the semistructured instrument (BPRS) was applied first. Each psychiatric trainee evaluated approximately 25% of the sample.

2.5. Statistical Analysis. Due to small sample size and the lack of a normal distribution in most continuous variables, we chose to use a nonparametric statistical analysis. Mann-Whitney test was used to compare the mean values of the BPRS-E factors and levodopa equivalent dosages (LED)

TABLE 1: Sociodemographic and clinical data ($n = 36$).

Gender (male/female)	17/19
Age (years)	73.17 (6.54)*
Education	4 (4)*
Duration of illness (years)	3.17 (1.30)*
Levodopa equivalent dose (mg)	300** (range 0–1500)
Hoehn and Yahr stage (on)	2** (range 1–3)
MMSE	27.22 (2.53)*
FAB	13.31 (3.13)*
PPQ (total score)	3.69 (3.42)* (range 0–12)
PPQ (% cases)	41.7
BPRS (total score) ⁺	1.26 (0.16)*
BPRS (positive symptoms score) ⁺	1.24 (0.31)*
BPRS (negative symptoms score) ⁺	1.19 (0.24)*
BPRS (depression/anxiety score) ⁺	1.60 (0.54)*
BPRS (mania/hostility score) ⁺	1.04 (0.05)*

* mean (standard deviation).

** median.

⁺ weighted scores; range 1 (not present) through 7 (extremely severe).

between PPQ cases and noncases. The Spearman's rank correlation coefficient was used to evaluate the association strength between LED and psychotic symptoms severity and also between PPQ scores and BPRS-E scores. The level of statistical significance was set at $P \leq 0.05$.

All statistical analyses were performed using SPSS 18.0. (SPSS, Inc., Chicago, IL).

3. Results and Discussion

3.1. Results. The clinical and demographical characteristics of the 36 patients in the sample are summarized in Table 1.

Thirty-two patients were on dopaminergic treatment: 17 on levodopa only, 6 exclusively on dopaminergic agonists, and 9 on both types of drugs. Amantadine was not used and neither neuroleptic nor cholinesterase inhibitors.

Considering the whole sample, LED showed a correlation trend, although with a low level of evidence, with PPQ total score ($r_s = 0.311$; $P = 0.065$), and BPRS-E positive symptoms ($r_s = 0.322$; $P = 0.056$). There was no evidence of correlation between LED and the other BPRS-E factor scores, or between LED and the Total BPRS-E score.

Fifteen patients were defined as cases by the PPQ. Of these, 4 reported the presence of illusions but not of major psychotic phenomena. In fact, as these psychotic symptoms were not disturbing to the patients, they did not lead to any specific changes in the management of the patients.

Although the mean LED was higher in PPQ cases than in noncases, this difference was not statistically significant after correcting for multiple comparisons (Table 2). MMSE and FAB scores were similar between cases and noncases.

Mean scores of the BPRS subscales did not differ in PPQ cases and noncases, except for the positive symptom subscale scores, which were higher in the cases' group (Table 2).

The PPQ total score was significantly correlated with total BPRS-E and positive symptoms BPRS-E scores (Table 3).

3.2. Discussion. Prevalence of psychotic symptoms in PD is variable among different studies. Cross-sectional studies of clinical populations have reported prevalences as disparate as 25% [19] and 75% [20]. This may be due to differences regarding the type of psychotic phenomena assessed, different diagnostic criteria, and other methodological issues. Williams et al. [20], for instance, encompassed minor psychotic phenomena in their definition of psychosis and identified them in a large majority (72%) of their PD patients. However, this study was not limited to early stage patients.

In our study, minor psychotic phenomena were responsible for the definition of approximately one quarter of cases. This could help to explain the high prevalence of psychotic symptoms found in our sample of patients with early stage PD. Furthermore, Graham et al. [19] described that the proportion of hallucinations did not increase in a linear fashion with PD progression. They found that there was a peak of onset of perceptual disturbances during the first five years of disease. However, subsequent longitudinal studies did not confirm this finding [21].

A number of studies have also suggested that demographic factors, like age, could be related to a high prevalence of hallucinations in an early stage population, independent of disease duration [22, 23]. Actually, the majority of our patients were aged and that may have contributed to a higher prevalence of psychotic symptoms in our sample.

Sampling bias could have also contributed to these results: first, our sample was not randomized; second, one may argue that early PD patients with manifest psychotic symptoms are more easily referred to a neurology outpatient clinic.

LED was not significantly associated with psychotic symptoms in this sample. The relation of dopaminergic treatment with psychotic symptoms in PD is still a matter of debate. Data on untreated patients with early PD is scarce and conflicting [4]. Furthermore, several cross-sectional studies could not identify differences in LED between patients with and without hallucinations [4]. However, a recent meta-analysis [24] reported that dopamine agonists were associated with higher odds of experiencing hallucinations, when compared with both placebo and levodopa. Dopaminergic treatment may be an important risk factor for psychotic symptoms in PD, as hallucinations in drug-free PD patients are very rare. In fact, none of our drug free patients presented with hallucinations. We were not able, though, to evaluate the association of different treatment profiles with psychosis because of the small number of patients in each group (levodopa, dopaminergic agonists, or both).

A longitudinal study found that cognitive impairment in early PD predicted the development of psychotic symptoms with treatment [25]. In this cross-sectional scenario, we were not able to reproduce an association between cognitive scores and the presence of psychosis according to the PPQ case definition.

TABLE 2: Comparison of levodopa equivalent dose and BPRS scores between PPQ cases and noncases.

	PPQ non-cases mean (standard deviation)	PPQ cases mean (standard deviation)	Adjusted [†] <i>P</i> value (Mann-Whitney test)
Levodopa equivalent dose	302.38 (377.07)	527.00 (363.73)	0.336
MMSE	27.33 (2.9)	27.07 (1.9)	>1
FAB	11.67 (3.12)	10.80 (3.19)	>1
BPRS—total score	1.23 (0.16)	1.31 (0.16)	>1
BPRS—positive symptoms	1.10 (0.16)	1.43 (0.37)	0.016
BPRS—negative symptoms	1.15 (0.24)	1.24 (0.23)	0.936
BPRS—mania/disorganization	1.04 (0.06)	1.03 (0.051)	>1
BPRS—depression/anxiety	1.62 (0.57)	1.57 (0.51)	>1

[†] Bonferroni correction was used to correct for multiple comparisons.

TABLE 3: Correlations between PPQ total score and BPRS scores (total and subscale scores). Spearman's rank correlation coefficient was used ($n = 36$).

	PPQ total score
BPRS (total score)	0.359; <i>P</i> = 0.032
BPRS (positive symptoms score)	0.469; <i>P</i> = 0.004
BPRS (negative symptoms score)	0.124; <i>P</i> = 0.472
BPRS (depression/anxiety score)	0.205; <i>P</i> = 0.231
BPRS (mania/hostility score)	−0.109; <i>P</i> = 0.528

Albeit not above moderate levels, an association was found between the PPQ scores and the BPRS-E scores. Interestingly, this association was only evident concerning the BPRS-E total score and the positive symptoms subscale score, which includes the psychotic symptoms most often reported in PD. In fact, BPRS-E-positive symptoms would be expected to correspond *grosso modo* to the hallucination/illusion and delusional categories of the PPQ. Moreover, PPQ cases presented significantly higher scores of BPRS-E positive symptoms when compared to noncases. Therefore, there is an argument to further explore the use of the PPQ for PD psychosis both in research and clinical settings.

Along with selection bias, the main limitations of this study are the small sample size and the lack of a control group. Furthermore, our evaluation did not include follow-up data. Regarding assessments, we had no previous knowledge of the detailed psychometric properties of the PPQ in Portugal, and we postulated a BPRS-E factor structure, which in fact was not originated in PD populations. Also, since the BPRS-E is an instrument that provides a continuous measure of psychopathology and is not a diagnostic tool, we could not calculate PPQ sensitivity and specificity in this population. The fact that evaluations were not conducted blindly by the interviewers, who used the PPQ and the BPRS in the same patient, may have contributed to some bias. Nevertheless, by applying the PPQ systematically after the BPRS, we tried to reduce this bias. The structured nature of the PPQ would not allow for any probing that could have been prompted by the answers to the BPRS-E.

4. Conclusions

In this paper, we described a small nonrandomized sample of early stage PD Portuguese outpatients, exploring PPQ validity as related to BPRS-E results in the detection of PD psychosis.

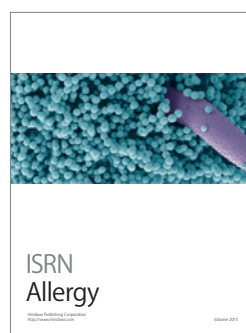
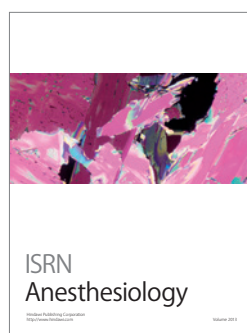
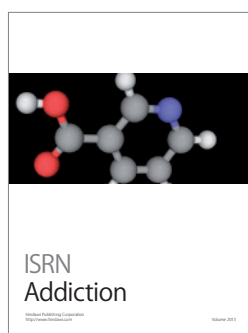
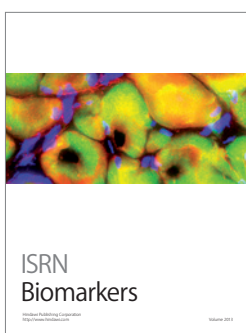
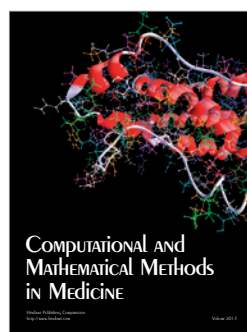
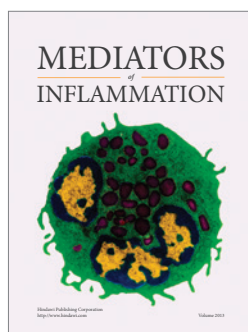
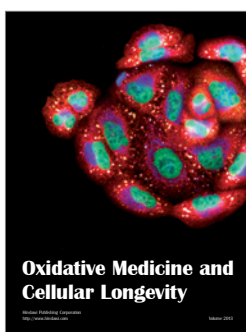
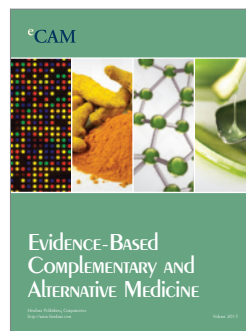
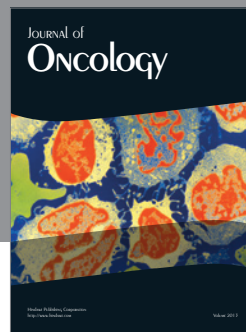
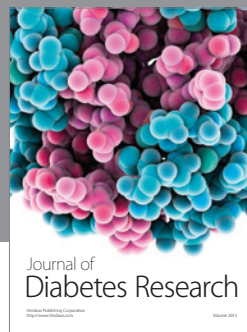
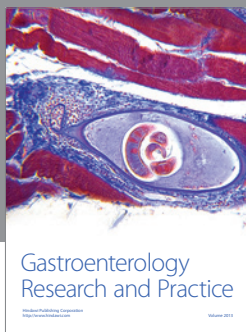
We found an acceptable agreement between PPQ and BPRS-E assessments, and this supports, to some extent, the PPQ as a feasible and valid screening instrument for psychosis in PD, namely, in early stages of the disease. While the PPQ is easily used and allows for quick administration procedures, the BPRS-E remains a more demanding, semi-structured instrument that requires specific training.

Easy and quick-to-use tools like PPQ, if valid in early PD, may contribute to a precocious identification of psychotic symptoms and hopefully to a better clinical management of patients with PD.

References

- [1] G. Fénelon, T. Soulas, F. Zenasni, and L. C. de Langavant, "The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria," *Movement Disorder*, vol. 25, no. 6, pp. 755–759, 2010.
- [2] D. Brandstaedter, S. Spieker, G. Ulm et al., "Development and evaluation of the Parkinson Psychosis Questionnaire: a screening-instrument for the early diagnosis of drug-induced psychosis in Parkinson's disease," *Journal of Neurology*, vol. 252, no. 9, pp. 1060–1066, 2005.
- [3] C. G. Goetz, S. Leurgans, E. J. Pappert, R. Raman, and A. B. Stemer, "Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease," *Neurology*, vol. 57, no. 11, pp. 2078–2082, 2001.
- [4] G. Fénelon and G. Alves, "Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 289, no. 1–2, pp. 12–17, 2010.
- [5] H. H. Fernandez, D. Aarsland, G. Fénelon et al., "Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: critique and recommendations," *Movement Disorders*, vol. 23, no. 4, pp. 484–500, 2008.
- [6] A. Hafkenscheid, "Psychometric evaluation of a standardized and expanded Brief Psychiatric Rating Scale," *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 84, no. 3, pp. 294–300, 1991.

- [7] M. M. Hoehn and M. D. Yahr, "Parkinsonism: onset, progression and mortality," *Neurology*, vol. 17, no. 5, pp. 427–442, 1967.
- [8] D. J. Gelb, E. Oliver, and S. Gilman, "Diagnostic criteria for Parkinson disease," *Archives of Neurology*, vol. 56, no. 1, pp. 33–39, 1999.
- [9] S. G. Parkin, R. P. Gregory, R. Scott et al., "Unilateral and bilateral pallidotomy for idiopathic Parkinson's disease: a case series of 115 patients," *Movement Disorders*, vol. 17, no. 4, pp. 682–692, 2002.
- [10] M. Guerreiro, A. P. Silva, and M. A. Botelho, "Adaptação à população portuguesa da tradução do Mini-Mental State Examination (MMSE)," *Revista Portuguesa de Neurologia*, vol. 1, article 9, 1994.
- [11] E. Mamikonyan, P. J. Moberg, A. Siderowf et al., "Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores," *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 15, no. 3, pp. 226–231, 2009.
- [12] N. Kandiah, K. Narasimhalu, P. N. Lau, S. H. Seah, W. L. Au, and L. C. S. Tan, "Cognitive decline in early Parkinson's disease," *Movement Disorders*, vol. 24, no. 4, pp. 605–608, 2009.
- [13] B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, and B. Pillon, "The FAB: a frontal assessment battery at bedside," *Neurology*, vol. 55, no. 11, pp. 1621–1626, 2000.
- [14] G. Kenangil, D. N. Orken, E. Ur, and H. Forta, "Frontal assessment battery in patients with Parkinson disease in a Turkish population," *Cognitive and Behavioral Neurology*, vol. 23, no. 1, pp. 26–28, 2010.
- [15] R. Takagi, Y. Kajimoto, S. Kamiyoshi, H. Miwa, and T. Kondo, "The frontal assessment battery at bedside (FAB) in patients with Parkinson's disease," *Brain and Nerve*, vol. 54, no. 10, pp. 897–902, 2002.
- [16] J. Ventura, M. F. Green, A. Shaner, and R. P. Liberman, "Training and quality assurance with the Brief Psychiatric Rating Scale: 'the drift busters,'" *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, vol. 3, pp. 221–244, 1993.
- [17] M. Ruggeri, M. Koeter, A. Schene et al., "Factor solution of the BPRS-expanded version in schizophrenic outpatients living in five European countries," *Schizophrenia Research*, vol. 75, no. 1, pp. 107–117, 2005.
- [18] M. Gonçalves-Pereira, B. van Wijngaarden, M. Xavier, A. L. Papoila, J. M. Caldas de Almeida, and A. H. Schene, "Caregiving in severe mental illness: the psychometric properties of the Involvement Evaluation Questionnaire in Portugal," *Annals of General Psychiatry*, vol. 11, article 8, 2012.
- [19] J. M. Graham, R. A. Grunewald, and H. J. Sagar, "Hallucinoses in idiopathic Parkinson's disease," *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 63, no. 4, pp. 434–440, 1997.
- [20] D. R. Williams, J. D. Warren, and A. J. Lees, "Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 79, no. 6, pp. 652–655, 2008.
- [21] M. A. Hely, W. G. J. Reid, M. A. Adena, G. M. Halliday, and J. G. L. Morris, "The Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years," *Movement Disorders*, vol. 23, no. 6, pp. 837–844, 2008.
- [22] G. Fénelon, F. Mahieux, R. Huon, and M. Ziegler, "Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors," *Brain*, vol. 123, no. 4, pp. 733–745, 2000.
- [23] J. R. Sanchez-Ramos, R. Ortoll, and G. W. Paulson, "Visual hallucinations associated with Parkinson disease," *Archives of Neurology*, vol. 53, no. 12, pp. 1265–1268, 1996.
- [24] W. L. Baker, D. Silver, C. M. White et al., "Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis," *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 15, no. 4, pp. 287–294, 2009.
- [25] K. M. Biglan, R. G. Holloway, M. P. McDermott, and I. H. Richard, "Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease," *Neurology*, vol. 69, no. 2, pp. 187–195, 2007.



Impulse control disorders in Parkinson's disease: Crossroads between neurology, psychiatry and neuroscience

Paulo Bugalho^{a,b,*} and Albino J. Oliveira-Maia^{c,d}

^a*Department of Neurology, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal*

^b*Department of Neurology and CEDOC, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal*

^c*Department of Psychiatry and Mental Health, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal*

^d*Champalimaud Neuroscience Program, Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal and Champalimaud Centre for the Unknown, Lisboa, Portugal*

Abstract. Non-motor symptoms contribute significantly to Parkinson's disease (PD) related disability. Impulse control disorders (ICDs) have been recently added to the behavioural spectrum of PD-related non-motor symptoms. Such behaviours are characterized by an inappropriate drive to conduct repetitive behaviours that are usually socially inadequate or result in harmful consequences. Parkinson disease impulse control disorders (PD-ICDs) have raised significant interest in the scientific and medical community, not only because of their incapacitating nature, but also because they may represent a valid model of ICDs beyond PD and a means to study the physiology of drive, impulse control and compulsive actions in the normal brain. In this review, we discuss some unresolved issues regarding PD-ICDs, including the association with psychiatric co-morbidities such as obsessive-compulsive disorder and with dopamine related side effects, such as hallucinations and dyskinesias; the relationship with executive cognitive dysfunction; and the neural underpinnings of ICDs in PD. We also discuss the contribution of neuroscience studies based on animal-models towards a mechanistic explanation of the development of PD-ICDs, specifically regarding corticostriatal control of goal directed and habitual actions.

Keywords: Parkinson's disease, impulse control disorders, non-motor symptoms, frontostriatal circuits, dopamine

1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Clinical diagnosis depends on the presence of motor symptoms, namely tremor, rigidity, bradykinesia and gait disturbance [1]. However, PD patients also suffer from non-motor symptoms, such as cognitive dysfunction, behavioural disorders, sleep

disorders, pain, dysautonomia and olfactory loss [2]. These symptoms have gained increasing attention from clinicians since they have been found to significantly influence the quality of life of PD patients, in some occasions even more than motor disturbances [3], and are generally related to poor prognosis [4]. Some non-motor symptoms appear early in the course of disease, sometimes preceding the appearance of motor dysfunction, making them valuable as predictive factors.

Psychiatric disorders, such as psychosis, depression and anxiety, are frequently found in PD [5]. The spectrum of behavioural disorders in PD has recently been widened to include a group of conditions known as impulse control disorders (ICDs). These disorders are characterized by an inability to resist an impro-

*Corresponding author: Paulo Bugalho, Department of Neurology, Hospital de Egas Moniz (CHLO), Rua da Junqueira, 126, 1349-019 Lisboa, Portugal. Tel.: +351 213622459; E-mail: paulobugalho@sapo.pt.

priate drive, usually of a hedonistic nature, which results in repetitive behaviours with harmful consequences. In PD, such behaviors can assume different syndromic presentations, which include pathological gambling; punding (compulsive engagement in meaningless hobby-like activities, including endless computer use, cleaning, gardening, dismantling electric house appliances and collecting worthless objects); hedonistic homeostatic behavioural disorder (the compulsive and excessive use of dopaminergic medication, irrespective of motor symptom improvement and usually at the expense of significant side-effects); hypersexuality; compulsive shopping; and binge eating. Impulse control disorders are not exceedingly common in PD, as compared to other psychiatric disorders: a global prevalence of 13.6% has been found in a large PD population, with gambling in 5.0%, compulsive sexual behaviour in 3.5%, compulsive buying in 5.7% and binge-eating disorders in 4.3% of patients [6]. They can, however, have great impact on the quality of life for PD patients [7] and those who care for them [8]. Interest in PD-ICDs also arose because PD constitutes a relevant biological model to study ICDs in functional psychiatric diseases [9].

The cause of ICDs in PD is still unknown. Some clinical features are overrepresented in PD patients with ICDs, such as longer disease duration, male sex, younger age [6,10–12], psychiatric co-morbidities (mainly depression), alcoholism, and a family history of ICDs or other addictive behaviours [6,11]. Personality characteristics, namely high scores in harm avoidance and neuroticism scales [13], as well as psychosocial factors leading to psychological distress [14], have also been proposed to contribute to the development of ICDs. However, dopaminergic treatment, particularly with dopamine agonists, is likely a key factor, as suggested by the association of dopamine agonist use and ICDs [6,15–17], the new-onset of ICDs in PD patients initiating dopamine agonist therapy [18] and the improvement of symptoms after reducing dopaminergic medication [19]. Furthermore, ICDs have also been described in patients receiving dopaminergic drugs for disorders other than PD, such as restless legs syndrome [20] and prolactinoma [21]. However, most patients under high doses of dopaminergic drugs do not develop ICDs [10,11], and these disorders have also been described in drug-naïve PD patients [22], which suggests that other factors must be at play. The effect of deep brain stimulation (DBS) treatment for PD further suggests that factors other than dopaminergic drugs could contribute for the development of ICDs in

PD [23,24]. In theory, since DBS should allow for a reduction of the dopaminergic drug dose that is necessary for control of motor symptoms, it should have a beneficial effect in ICDs [24]. However, there is evidence that is not the case for all patients. Lim et al. [24], for instance, reported that in a group of 21 PD patients undergoing DBS, ICD did not improve or worsened after surgery in 71%. Some patients actually developed symptoms for the first time after DBS [24].

In this review we discuss some unresolved issues regarding ICDs in PD, namely the association with disorders of the obsessive-compulsive spectrum, with frontal cognitive deficits, and with dopamine related side-effects, such as psychosis and dyskinesia. Furthermore, we will review data from imaging studies regarding dopamine circuit dysfunction in ICDs and argue for a link between the clinical manifestations of ICDs and findings from animal research regarding the neural control of goal directed and habitual behaviours.

2. A connection between ICDs and Obsessive-Compulsive disorder?

Impulse control disorders share several features with Obsessive-Compulsive disorder (OCD), including the compulsion for repetitive actions and the inability to inhibit intrusive thoughts. One could thus consider ICDs in PD as belonging to the obsessive-compulsive spectrum, rather than an addiction related disorder as it is frequently considered in the literature [25]. Frontostriatal circuit dysfunction, a hallmark of PD [26], has been implicated in the pathophysiology of OCD [27]. Furthermore, obsessive-compulsive symptoms (OCS) can occur in patients with basal ganglia lesions [27], and are frequent in basal ganglia functional disorders, such as primary dystonia [28]. However, results from studies performed in PD have not led to definitive conclusions. Both Maia et al. [29] and Harbisetar et al. [30] did not find significant OCS in their PD patients. However, Alegret et al. [31] found OCS to be especially prevalent in particular PD groups, while Bugalho et al. [5] and Siri et al. [32] found a higher percentage of OCS in PD, using the same psychopathological screening scale. Studies addressing the relation between OCS and ICDs in PD are even scarcer. Antonioni and coworkers [22] tested this association and found that the ICD score was not significantly correlated to the OCS score, but rather with depression. Furthermore, the association of specific types of ICD with OCS has not been addressed. At a phenomenological level, different types

of ICD could have different relations with OCS: while the repetitive nature of punting is reminiscent of OCD, hedonistic homeostatic behavioural disorder is similar to substance dependence and pathological gambling is akin to a behavioural addiction.

3. Cognitive dysfunction and frontal lobe deficits in PD-ICD patients

Frontostriatal circuits, mainly involving the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices, are essential for executive function, allowing for the selection of appropriate sets of actions and the concomitant inhibition of unwanted motor and behavioural programs. Frontal executive dysfunction, presumably caused by disturbance of frontostriatal loops, is the hallmark of cognitive dysfunction in PD [33,34]. Since impulse inhibition is one of the executive functions of the frontal lobe, one could hypothesize that frontal lobe dysfunction would underlie the presence of ICDs in PD patients. However, the evidence to support this hypothesis is inconsistent. Vitale and co-workers [35] found significant memory and executive deficits in PD patients with ICDs, when compared to a group of PD without ICD, matched for age and education. Another study found more specific differences, related only to executive type deficits [36]. In contrast, Siri et al. [37], found that PD patients suffering from pathological gambling (PG) performed better than other PD patients in several frontal lobe and non-frontal lobe type tasks. These authors hypothesized that preserved executive abilities could actually support the development of strategies to maintain gambling behaviour, such as lying to family members and other caregivers [37]. Still another study found an inverse relationship between memory tests (but not frontal function tests) and performance on the Iowa Gambling Task [38]. The inconsistencies among these results could stem from several factors, which include sampling bias (e.g., inclusion of different ICD types, or different proportions of each disorder) and the use of different neuropsychological batteries. Furthermore, in the Siri et al. study [37], younger age in the PG group and the presence of patients with dementia in the control group, could have contributed to the finding of better cognitive function in PD-PG patients. The remaining studies mentioned [35,36,38] controlled for age as well as gender and education.

Other variables, such as motor function, motor stage, dopaminergic treatment, and psychiatric comorbidity could also influence the association between frontal

dysfunction and ICDs, possibly explaining the discrepancies between studies mentioned above. Another factor, which has not yet been investigated in the context of ICD, is the side of onset for motor symptoms. PD is an asymmetrical disorder, with motor symptoms typically starting on one side of the body, then progressing to axial structures and finally to the opposite side. Motor symptoms are usually more severe on the side of onset, and this difference persists until the very last stages of disease [39]. Asymmetry in motor symptoms is of course related to neuropathological asymmetry, with pathology occurring earlier on the brain hemisphere opposite to the side of motor onset [39,40]. Furthermore, motor and neuropathological asymmetry in PD could also be accompanied by asymmetry of non-motor symptoms, with left side parkinsonism associated to right hemisphere cognitive and behavioural symptoms and vice-versa [40]. In fact, there is evidence for an association of left-side onset PD with non-verbal executive and visuospatial deficits and with apathy; and of right-side PD with deficits on verbally mediated tasks and with anxiety [39,40]. Further research is necessary to understand if side of onset is also associated with ICDs in PD.

4. Association between ICDs and other dopamine-related side-effects

As mentioned previously, ICDs seem closely related to the use of dopaminergic drugs. Treatment with dopamine agonists has also been associated with other motor and non-motor symptoms, occurring mostly in the later stages of PD [41]. Motor fluctuations and peak-of-dose dyskinesia are well known complications of prolonged dopaminergic treatment [41]. Psychosis and visual hallucinations are also common in later stages of the disease, and are usually ameliorated by reducing the dose of dopaminergic drugs [41]. Some authors have thus proposed that dyskinesia, psychosis and ICDs could be different symptoms of the same pathophysiological continuum [41]. Moreover, some studies have found more severe dyskinesia in PD-ICD patients [42] and in PD patients suffering from punting [43]. However, a study testing a possible association between ICDs and psychosis had negative results [44] and other authors, using a general neuropsychiatric tool (the Neuropsychiatric Inventory), did not find significant differences between ICD and non-ICD patients on psychosis sub-scores [37]. Thus, the exact relationship between treatment-induced dyskinesia, psychosis and ICDs remains to be determined. Further research is necessary to clarify if such a relationship exists [41].

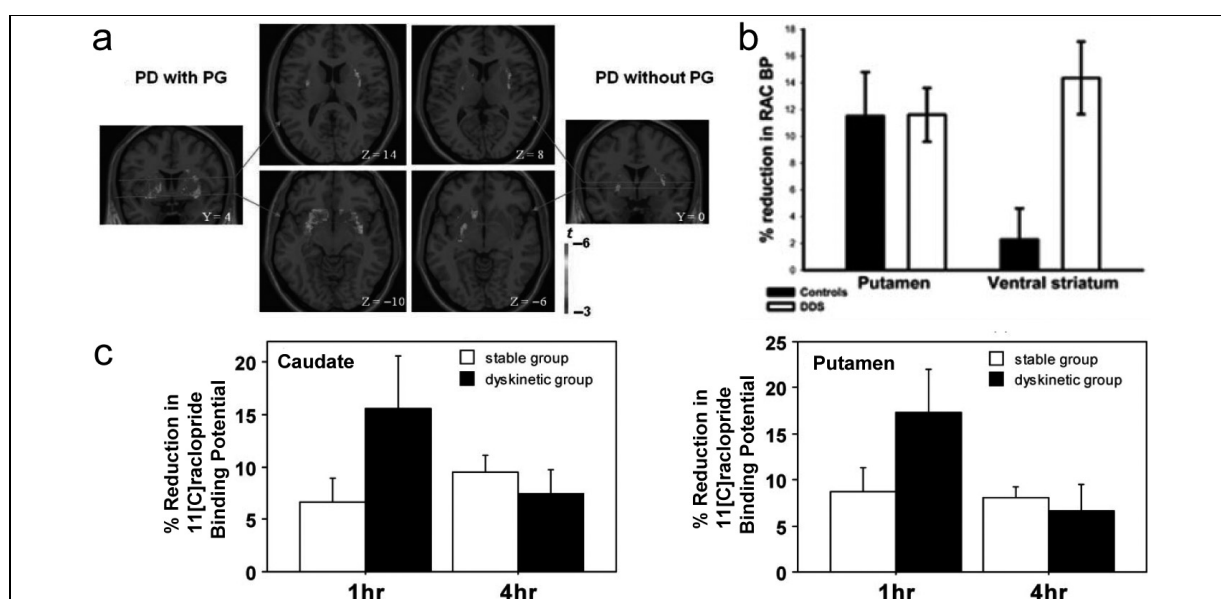


Fig. 1. ^{11}C]raclopride PET can be used to estimate dopamine release, which is considered to correlate with reduction of ^{11}C]raclopride binding potential, in response to a pharmacological, behavioral or other challenge. (a) This approach has been used to compare responses to gambling in PD patients with pathological gambling (PD with PG – 3 panels on the left side) vs. PD patients without pathological gambling (PD without PG – 3 panels on the right side). These panels show coronal and axial sections of the statistical parametric map of the change in ^{11}C]raclopride binding potential during gambling, overlaid on the average MRI in stereotaxic space. When compared to PD patients without PG, PD patients with PG displayed significantly more dopamine release in ventral areas of the striatum (bottom panels) in response to gambling, but not in dorsal areas (upper panels) [48]. (b) A similar approach has been used comparing PD patients with excessive use of dopamine medication (DDS – dopamine dysregulation syndrome) and other PD patients (controls). More dopamine release was found in the ventral striatum of DDS patients, in response to an L-dopa challenge [49]. (c) ^{11}C]raclopride PET after an L-dopa challenge has also been used to compare PD patients with and without dyskinesia, showing increased release of dopamine in more dorsal areas of the striatum in the dyskinetic group [62]. Adapted from [48, 49, 62]. Permission pending.

5. Neural underpinnings of ICDs in PD

The fact that ICDs may occur in association with PD, a neurodegenerative disease with a well-defined neuromodulatory imbalance [45], has led to intense interest in these conditions, as an approach to better understand ICDs beyond PD [46]. Given the nature of PD, the contribution of dopaminergic dysfunction has been a frequent consideration. There is evidence that PD patients are biased towards learning from negative outcomes (avoidance) rather than positive outcomes (approach), and that such bias is reversed by dopaminergic medication [47], particularly in PD patients with ICDs [46]. Furthermore, ^{11}C]raclopride positron emission tomography (PET) studies of PD patients have shown enhanced dopamine release in the ventral striatum of patients with pathological gambling while they were gambling [48] (Fig. 1A), and in patients with hedonistic homeostatic behavioural disorder, in response to L-dopa administration [49] (Fig. 1B). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have also indicated reduced neural activity in the

striatum of PD patients with ICDs [50, 51], but this has not been universally replicated [52]. These findings are consistent with changes in dopamine homeostasis [53] and neural activation [54] found in non-PD patients with chemical or behavioural addictions.

Dopamine reuptake has generally been less explored in the context of ICDs, particularly in PD patients [55]. A recent publication describes that PD patients with pathological gambling have reduced density of dopamine transporter (DAT) in the ventral striatum, as measured by ^{123}I]FP-CIT single photon emission tomography (SPECT) scans (DaTscan) [55]. This finding could be due to ventral striatal DA terminal loss, which seems unlikely given the reports of enhanced dopamine release in the ventral striatum of PD-ICD patients [48, 49], or lower membrane expression determined functionally or genetically [55]. DAT gene variants have been consistently demonstrated in non-PD patients with ICDs and addiction [56–60], but a single study with PD-ICD patients found no association between the presence of ICDs and one particular DAT polymorphism [61].

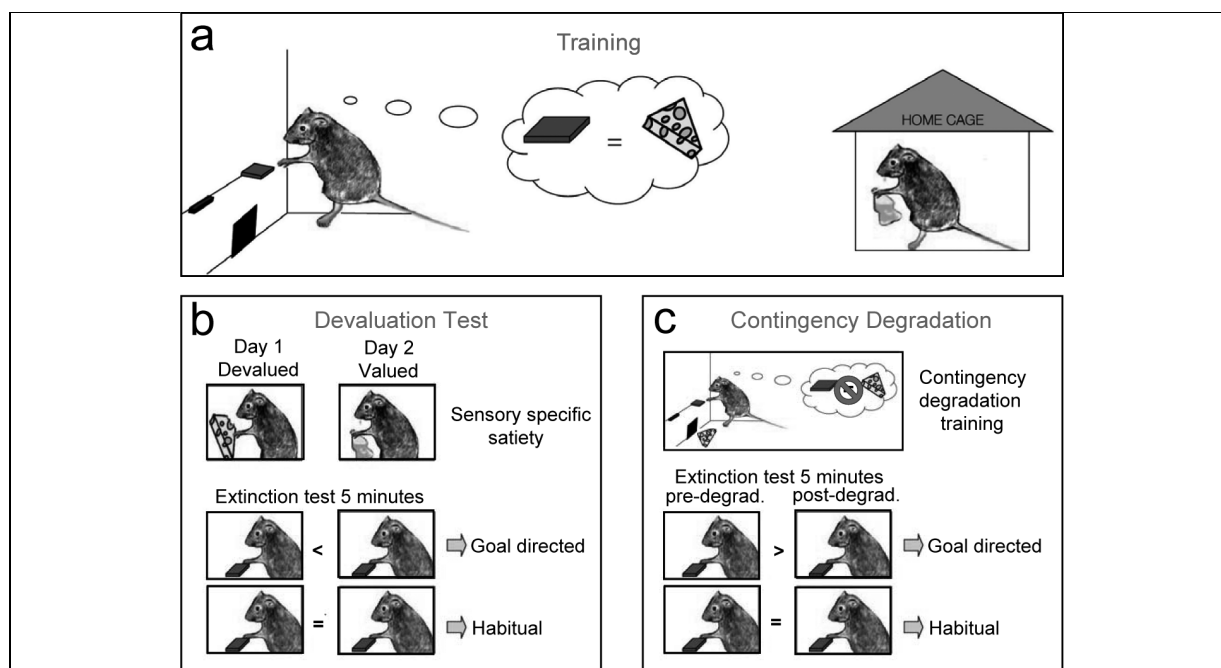


Fig. 2. This figure represents one of the several experimental protocols that can be applied to rodents to test the goal directed vs. habitual nature of learned incentive actions. (a) Animals are first trained with one of two reinforcers. The depiction here is of cheese being delivered in the operant box, contingent upon lever pressing, with the other reinforcer, a sucrose solution, delivered freely in the home cage (note that the types of reinforcers described are for illustrative purposes only). (b) Devaluation testing is typically performed in two days, using a protocol of sensory specific satiety, after a period of daily training as in (a). On either of these two days, prior to being introduced in the operant chamber, the animals are given the reinforcer previously obtained by lever pressing, in this case cheese (devalued condition, day 1 in the figure), or, on an alternate day, the reinforcer previously obtained freely in the home cage, in this case sucrose solution (valued condition, day 2 in the figure). Immediately after these feeding sessions, the animals are placed in the operant box for a 5 minute test conducted in extinction, i.e., they can press the lever but no reinforcers are earned. The behaviour is considered goal directed if the animals press more in the valued than the devalued condition, and habitual if number of presses are not different across the two days. (c) Contingency degradation is another protocol to test if behaviour is goal directed or habitual. Here, after training as in (a), animals are re-trained in the operant box but delivery of the reinforcer previously obtained by lever pressing, in this case cheese, is no longer contingent upon lever pressing, i.e., cheese is delivered freely, irrespective of lever pressing. After the contingency degradation training, a 5 minute extinction test is conducted and the number of lever presses is compared with those obtained in an extinction test conducted prior to extinction, or in another group of animals that were not exposed to contingency degradation training. The behaviour is considered goal directed if the animals press more in the non- or pre-degraded than the post-degraded condition, and habitual if the number of presses is not different across the two conditions. Adapted from [104]. Permission pending.

As described above, most published research regarding changes in dopamine homeostasis in PD-ICD patients have targeted specifically those patients with pathological gambling or related chemical or behavioural addiction-like disorders. To date, there is very limited work to test for the presence of such changes in patients suffering from punding. However, as described above, at a phenomenological level punding seems to differ relative to other ICDs in PD. Given the relationship between punding and dyskinesia [43], and since the development of dyskinesia is associated to dopaminergic changes in dorsal areas of the striatum [62] (Fig. 1C), it is thus possible that, contrary to the remaining ICDs, punding may be more closely associated to changes in dopamine homeostasis localized to the dorsal striatum.

6. Using neuroscience to understand ICDs

The several conditions of the PD-ICD spectrum recapitulate the characteristics of several diseases of a putative impulsive-compulsive spectrum, which includes OCD, body dysmorphic disorder, Tourette's syndrome, trichotillomania, attention deficit hyperactivity disorder, pathological gambling, and substance addiction [63]. In these disorders, compulsivity and impulsivity have been deconstructed into several distinct neurocognitive mechanisms, including motor impulsivity, measured by the stop signal reaction time [64,65]; decision-making impulsivity, measured by gambling tasks such as the Cambridge gambling task [66] and Iowa gambling task [67]; reflection impulsivity, measured by information sampling tasks, such as the re-

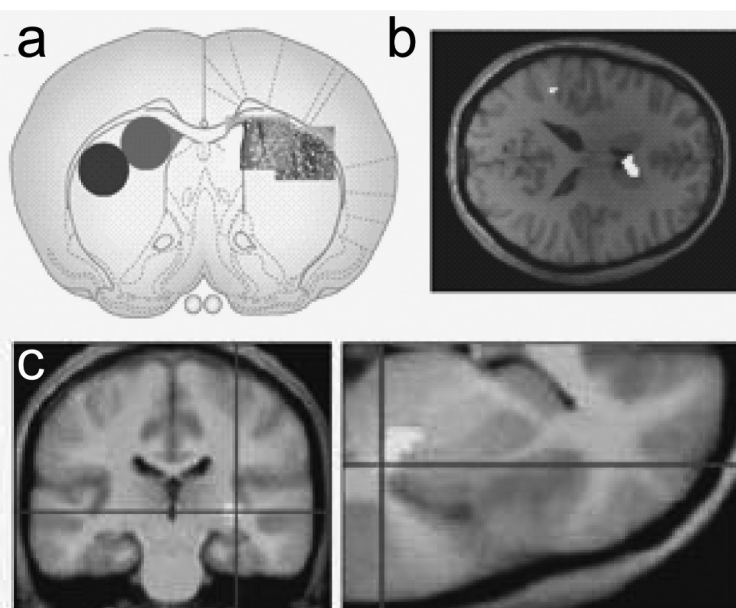


Fig. 3. Here we show evidence for homologies between humans and rodents in striatal control of goal directed and habitual actions. (a) This panel shows a diagram representing a coronal slice of the rat brain, at a level where the striatum is depicted. On the right hemisphere, photo-micrographs of NMDA-induced cell-body lesions of dorsomedial and dorsolateral striatum have been superimposed on the diagram while on the left hemisphere the approximate region of lesion-induced damage is illustrated using red and purple circles, respectively. In this species, bilateral lesions of the dorsomedial striatum were found to impair goal-directed learning [93] while lesions of the dorsolateral striatum impair habit learning [91]. (b) This panel shows fMRI data from humans performing an incentive task. Activity in the anterior dorsomedial striatum was sensitive to instrumental contingency, i.e., had response properties consistent with the goal directed system [105]. (c) Region of posterior lateral striatum (posterior putamen) exhibiting increasing response with training, across a training protocol that promotes development of habitual behaviour [87]. Adapted from [94]. Permission pending.

flection task [68]; and cognitive inflexibility, measured by reversal learning [69] and attentional set-shifting tasks [70].

In an attempt to clarify the mechanisms that underlie normal neuropsychological function in these domains, as well as the dysfunction associated with disorders in the impulsive-compulsive spectrum, adaptations of many of the tests and tasks described above have been applied to animal models [71–77]. This has enabled invasive experimental approaches, such as lesion studies and local pharmacological manipulation, resulting in a more extensive description of neuroanatomical and neurochemical factors with possible translational relevance for these disorders, as well as the development of models attempting to explain the neurobiological control of impulsive and compulsive behaviour [63]. Irrespective of all the advances in understanding impulsive and compulsive behaviour, there are still many unresolved issues and missing links, not the least of which being the role of dopamine. One predominant hypothesis proposes expression of dopamine type 2-like receptors in the ventral striatum as a marker for trait impulsivity [78], conferring susceptibility for psychostimu-

lant drug addiction [78,79], a finding which has also been reported in humans and for other non-stimulant drugs [80]. In any case, understanding further the development of ICDs in PD could prove to be a relevant contribution towards explaining the role of dopaminergic and striatal function for impulsive-compulsive spectrum disorders.

A recent proposal to conceptualize the role of dopaminergic and striatal function for impulsive-compulsive spectrum disorders, and specifically for PD-ICDs, involves considering the participation of the basal ganglia in the control of learned actions [41]. Learned actions have been categorized by behavioural science, and more recently neuroscience, according to their sensitivity to devaluation [81–83] and the contingency between action and outcome [84–86] (Fig. 2). Goal directed actions are governed by the associative structure between action and outcome, and their performance will thus be reduced by manipulations that reduce the value of the outcome (Fig. 2B) or eliminate the contingency between action and outcome (Fig. 2C). Habitual actions, on the other hand, are governed by a stimulus-response relationship, and will be sustained

even if the outcome is no longer valuable (outcome devaluation, Fig. 2B) or if the action no longer leads to the outcome (contingency degradation, Fig. 2C). Experiments conducted in rats have shown that several manipulations, including overtraining on a particular schedule of reinforcement, can result in a habitual pattern of behaviour [81,82], and the same finding has been reported in humans [87]. This property of learned actions could be relevant for disorders such as ICDs and addiction, where previously reinforced behaviour is sustained, irrespective of current negative consequences [41].

Differential neural substrates for goal directed and habitual action have been extensively demonstrated [88–95]. In rats, bilateral lesions of the dorsolateral striatum [91,96], as well as lesions of the nigrostriatal dopaminergic pathway that innervates the dorsolateral striatum [97], lead to resistance to the development of habits. Conversely, the dorsomedial striatum is involved in goal directed behaviour [92,93], whereas the ventral striatum mediates how reward-related sensory cues influence the performance of learned incentive actions [98]. Deficits in reinforcement learning have been shown for PD patients [47], and such deficits are reverted by dopaminergic medication, particularly in PD-ICD patients [46]. However, in these patients, as well as others of the impulsive-compulsive spectrum, more specific aspects of reinforcement learning, such as sensitivity to outcome devaluation and contingency degradation, remain to be tested.

7. Discussion

Much remains to be investigated in the field of ICDs and their relation with PD. We propose that research on the physiopathology of PD-ICDs would gain from a more complete understanding of the connection with other non-motor symptoms attributed to frontostriatal dysfunction, such as frontal cognitive dysfunction and OCD. Furthermore, and in accordance with previous research, we have underscored the importance of investigating the influence of dopamine dysfunction, either through the use of imaging techniques to directly probe dopaminergic circuit function, or by assessing the relationship between ICDs and other symptoms of dopaminergic-drug-related side effects, typical of advanced stage PD. As such, the heterogeneity of ICD syndromes in PD should be taken into account, since they may represent different pathophysiological entities and thus bear different relationships with other clinical and neurobiological features.

A more complete understanding of PD-ICDs, and particularly of the underlying neurobiology, could lead the way to novel therapeutic approaches, possibly even applicable to other disorders of the impulsive-compulsive spectrum. The use of neuromodulatory approaches, already in clinical use for the treatment of motor symptoms in PD [23,24], could be an interesting alternative. Promising findings have been reported for non-invasive modulation of prefrontal cortex activity to modify risk-taking behaviour in human volunteers [99,100], even those of older ages [101], during a gambling task. Furthermore, transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex has been shown to transiently reduce alcohol craving in patients with alcohol dependence [102], while repetitive transcranial magnetic stimulation of the same brain area transiently reduces cocaine craving in patients with cocaine dependence [103]. In this context, PD-ICDs could represent a valuable model to understand basic mechanisms of volition and impulse control, as well as other disorders of the impulsive-compulsive spectrum, possibly stimulating further exploration of neuromodulatory approaches in the treatment of these disorders, in a fruitful interaction between ‘bench and bedside’ [46], with potential benefits for both neuroscience and clinical neuropsychiatry.

Acknowledgments

We would like to thank Rui M. Costa, Eduardo Dias-Ferreira and Joaquim Alves da Silva for valuable discussion and Ana B. Fernandes for review of the manuscript. Preparation of this manuscript was supported in part by a Junior Research and Career Development Award from the Harvard Medical School – Portugal Program, a grant from the BIAL Foundation and a fellowship from the AXA Research Fund to AJO-M.

References

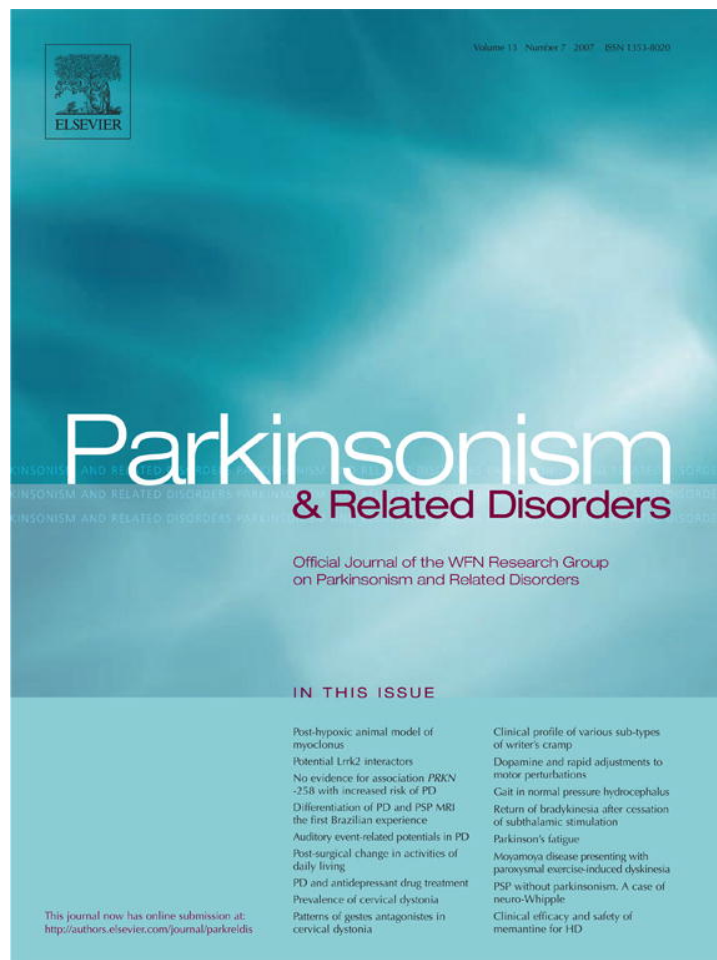
- [1] Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med*. 1998;339(16):1130-1143.
- [2] Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13(6):323-332.
- [3] Soh SE, Morris ME, McGinley JL. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(1):1-9.
- [4] Chaudhuri KR, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol*. 2008;255 Suppl 5:33-38.

- [5] Bugalho P, da Silva JA, Cargaleiro I, Serra M, Neto B. Psychiatric symptoms screening in the early stages of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2012;259(1):124-131.
- [6] Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67(5):589-595.
- [7] Leroi I, Ahearn DJ, Andrews M, McDonald KR, Byrne EJ, Burns A. Behavioural disorders, disability and quality of life in Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2011;40(5):614-621.
- [8] Leroi I, Harbisetar V, Andrews M, McDonald K, Byrne EJ, Burns A. Carer burden in apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(2):160-166.
- [9] Dagher A, Robbins TW. Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron*. 2009;61(4):502-510.
- [10] Singh A, Kandimala G, Dewey RB, Jr, O'Suilleabhain P. Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *J Clin Neurosci*. 2007;14(12):1178-1181.
- [11] Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2007;64(2):212-216.
- [12] Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: Risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord*. 2007;22(12):1757-1763.
- [13] Poletti M, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: the role of personality and cognitive status. *J Neurol*. 2012.
- [14] Delaney M, Leroi I, Simpson J, Overton PG. Impulse control disorders in Parkinson's disease: A psychosocial perspective. *J Clin Psychol Med Settings*. 2012;19(3):338-346.
- [15] Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006;63(7):969-973.
- [16] Imamura A, Geda YE, Slowinski J, Wszolek ZK, Brown LA, Uitti RJ. Medications used to treat Parkinson's disease and the risk of gambling. *Eur J Neurol*. 2008;15(4):350-354.
- [17] Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67(7):1258-1261.
- [18] Bostwick JM, Hecksel KA, Stevens SR, Bower JH, Ahlsgog JE. Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(4):310-316.
- [19] Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Potenza MN, Horn S, Stern MB, et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(1):75-80.
- [20] Dang D, Cunningham D, Swieca J. The emergence of devastating impulse control disorders during dopamine agonist therapy of the restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(2):66-70.
- [21] Martinkova J, Trejbalova L, Sasikova M, Benetin J, Valkovic P. Impulse control disorders associated with dopaminergic medication in patients with pituitary adenomas. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(5):179-181.
- [22] Antonini A, Siri C, Santangelo G, Cilia R, Poletti M, Canesi M, et al. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(3):464-468.
- [23] Broen M, Duits A, Visser-Vandewalle V, Temel Y, Winogrodzka A. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus stimulation: a review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(6):413-417.
- [24] Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, Gallagher DA, Lacey C, Lawrence AD, et al. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2009;16(9):1148-1152.
- [25] Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Spectrum of addictions in Parkinson's disease: From dopamine dysregulation syndrome to impulse control disorders. *J Neurol*. 2010;257(Suppl 2):S276-S283.
- [26] Owen AM, Sahakian BJ, Hodges JR, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 1995;9(1):126-140.
- [27] Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(3):525-549.
- [28] Bugalho P, Correa B, Guimaraes J, Xavier M. Set-shifting and behavioral dysfunction in primary focal dystonia. *Mov Disord*. 2008;23(2):200-206.
- [29] Maia AF, Pinto AS, Barbosa ER, Menezes PR, Miguel EC. Obsessive-compulsive symptoms, obsessive-compulsive disorder, and related disorders in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15(3):371-374.
- [30] Harbisetar V, Pal PK, Janardhan Reddy YC, Thennarasu K. Is there a relationship between Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder? *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(2):85-88.
- [31] Alegret M, Junque C, Valdeoriola F, Vendrell P, Martí MJ, Tolosa E. Obsessive-compulsive symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(3):394-396.
- [32] Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Villa F, Goldwurm S, Marco C, et al. Psychiatric symptoms in Parkinson's disease assessed with the SCL-90R self-reported questionnaire. *Neurol Sci*. 2010;31(1):35-40.
- [33] Bugalho P, Vale J. Brief cognitive assessment in the early stages of Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol*. 2011;24(4):169-173.
- [34] Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2003;18 Suppl 6:S63-S71.
- [35] Vitale C, Santangelo G, Trojano L, Verde F, Rocco M, Grossi D, et al. Comparative neuropsychological profile of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive eating in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(5):830-836.
- [36] Santangelo G, Vitale C, Trojano L, Verde F, Grossi D, Barone P. Cognitive dysfunctions and pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(6):899-905.
- [37] Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Canesi M, Meucci N, Zecchinelli AL, et al. Cognitive status of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *J Neurol*. 2010;257(2):247-252.
- [38] Pagonabarraga J, Garcia-Sanchez C, Llebaria G, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(10):1430-1435.
- [39] Cronin-Golomb A. Parkinson's disease as a disconnection syndrome. *Neuropsychol Rev*. 2010;20(2):191-208.

- [40] Bogdanova Y, Cronin-Golomb A. Neurocognitive correlates of apathy and anxiety in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2012;2012:793076.
- [41] Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: From dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol.* 2009;8(12):1140-1149.
- [42] Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: A multicenter case-control study. *Ann Neurol.* 2011; 69(6):986-996.
- [43] Spencer AH, Rickards H, Fasano A, Cavanna AE. The prevalence and clinical characteristics of punding in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(4):578-586.
- [44] Verbaan D, van Rooden SM, Visser M, Marinus J, Emre M, van Hilten JJ. Psychotic and compulsive symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(5):738-744.
- [45] Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med.* 1988;318(14):876-880.
- [46] Voon V, Pessiglione M, Brezing C, Gallea C, Fernandez HH, Dolan RJ, et al. Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron.* 2010;65(1):135-142.
- [47] Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly RC. By carrot or by stick: Cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science.* 2004;306(5703):1940-1943.
- [48] Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, Lang AE, Pellicchia G, Van Eimeren T, et al. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: A [11C] raclopride PET study. *Brain.* 2009;132(Pt 5):1376-1385.
- [49] Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol.* 2006;59(5):852-858.
- [50] Rao H, Mamikonyan E, Detre JA, Siderowf AD, Stern MB, Potenza MN, et al. Decreased ventral striatal activity with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(11):1660-1669.
- [51] Cilia R, Cho SS, van Eimeren T, Marotta G, Siri C, Ko JH, et al. Pathological gambling in patients with Parkinson's disease is associated with fronto-striatal disconnection: A path modeling analysis. *Mov Disord.* 2011;26(2):225-233.
- [52] Cilia R, Siri C, Marotta G, Isaias IU, De Gaspari D, Canesi M, et al. Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2008;65(12):1604-1611.
- [53] Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM, Telang F. Dopamine in drug abuse and addiction: Results of imaging studies and treatment implications. *Arch Neurol.* 2007; 64(11):1575-1579.
- [54] Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci.* 2005;8(2):147-148.
- [55] Cilia R, Ko JH, Cho SS, van Eimeren T, Marotta G, Pellicchia G, et al. Reduced dopamine transporter density in the ventral striatum of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *Neurobiol Dis.* 2010;39(1):98-104.
- [56] Shinohara M, Mizushima H, Hirano M, Shioe K, Nakazawa M, Hiejima Y, et al. Eating disorders with binge-eating behaviour are associated with the s allele of the 3'-UTR VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene. *J Psychiatry Neurosci.* 2004;29(2):134-137.
- [57] Muramatsu T, Higuchi S. Dopamine transporter gene polymorphism and alcoholism. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;211(1):28-32.
- [58] Schmid B, Blomeyer D, Becker K, Treutlein J, Zimmermann US, Buchmann AF, et al. The interaction between the dopamine transporter gene and age at onset in relation to tobacco and alcohol use among 19-year-olds. *Addict Biol.* 2009;14(4):489-499.
- [59] Lind PA, Eriksson CJ, Wilhelmson KC. Association between harmful alcohol consumption behavior and dopamine transporter (DAT1) gene polymorphisms in a male Finnish population. *Psychiatr Genet.* 2009;19(3):117-125.
- [60] Franklin TR, Lohoff FW, Wang Z, Sciortino N, Harper D, Li Y, et al. DAT genotype modulates brain and behavioral responses elicited by cigarette cues. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(3):717-728.
- [61] Vallelunga A, Flaibani R, Formento-Dojot P, Biundo R, Facchini S, Antonini A. Role of genetic polymorphisms of the dopaminergic system in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;18(4):397-399.
- [62] de la Fuente-Fernandez R, Sossi V, Huang Z, Furtado S, Lu JQ, Calne DB, et al. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: Implications for dyskinesias. *Brain.* 2004;127(Pt 12): 2747-2754.
- [63] Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, Berlin HA, Menzies L, Bechara A, et al. Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: A narrative review. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(3): 591-604.
- [64] Menzies L, Achard S, Chamberlain SR, Fineberg N, Chen CH, del Campo N, et al. Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain.* 2007;130(Pt 12): 3223-3236.
- [65] Aron AR, Poldrack RA. The cognitive neuroscience of response inhibition: Relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2005; 57(11):1285-1292.
- [66] Rogers R, Everitt B, Baldacchino A, Johnson A, Swanson R, London M, et al. Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: Evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 1999;20:322-339.
- [67] Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* 1994;50:7-15.
- [68] Clark L, Robbins TW, Ersche KD, Sahakian BJ. Reflection impulsivity in current and former substance users. *Biol Psychiatry.* 2006;60(5):515-522.
- [69] Rogers RD, Blackshaw AJ, Middleton HC, Matthews K, Hawtin K, Crowley C, et al. Tryptophan depletion impairs stimulus-reward learning while methylphenidate disrupts attentional control in healthy young adults: Implications for the monoaminergic basis of impulsive behaviour. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;146(4):482-491.
- [70] Chamberlain SR, Fineberg NA, Menzies LA, Blackwell AD, Bullmore ET, Robbins TW, et al. Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree rela-

- tives of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2007;164(2):335-338.
- [71] Masaki D, Yokoyama C, Kinoshita S, Tsuchida H, Nakatomi Y, Yoshimoto K, et al. Relationship between limbic and cortical 5-HT neurotransmission and acquisition and reversal learning in a go/no-go task in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;189(2):249-258.
- [72] Boulougouris V, Dalley JW, Robbins TW. Effects of orbitofrontal, infralimbic and prelimbic cortical lesions on serial spatial reversal learning in the rat. *Behav Brain Res*. 2007;179(2):219-228.
- [73] Lapiz-Bluhm MD, Soto-Pina AE, Hensler JG, Morilak DA. Chronic intermittent cold stress and serotonin depletion induce deficits of reversal learning in an attentional set-shifting test in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;202(1-3):329-341.
- [74] Clarke HF, Dalley JW, Crofts HS, Robbins TW, Roberts AC. Cognitive inflexibility after prefrontal serotonin depletion. *Science*. 2004;304(5672):878-880.
- [75] Hatcher PD, Brown VJ, Tait DS, Bate S, Overend P, Hagan JJ, et al. 5-HT₆ receptor antagonists improve performance in an attentional set shifting task in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;181(2):253-259.
- [76] Tsaltas E, Kontis D, Chrysikakou S, Giannou H, Biba A, Pallidi S, et al. Reinforced spatial alternation as an animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD): investigation of 5-HT_{2C} and 5-HT_{1D} receptor involvement in OCD pathophysiology. *Biol Psychiatry*. 2005;57(10):1176-1185.
- [77] Winstanley CA, Theobald DE, Dalley JW, Glennon JC, Robbins TW. 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists have opposing effects on a measure of impulsivity: Interactions with global 5-HT depletion. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;176(3-4):376-385.
- [78] Dalley JW, Fryer TD, Brichard L, Robinson ES, Theobald DE, Laane K, et al. Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science*. 2007;315(5816):1267-1270.
- [79] Belin D, Mar AC, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ. High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science*. 2008;320(5881):1352-1355.
- [80] Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*. 2009;56 Suppl 1:3-8.
- [81] Adams CD. Variations in the sensitivity of instrumental responding to reinforcer devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B* 1982 2012/06/18; 34(2):77-98.
- [82] Adams CD, Dickinson A. Instrumental responding following reinforcer devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B* 1981 2012/06/18;33(2):109-21.
- [83] Colwill RM, Rescorla RA. Postconditioning devaluation of a reinforcer affects instrumental responding. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*. 1985; 11(1):120-32.
- [84] Corbit LH, Ostlund SB, Balleine BW. Sensitivity to instrumental contingency degradation is mediated by the entorhinal cortex and its efferents via the dorsal hippocampus. *J Neurosci*. 2002;22(24):10976-84.
- [85] Dickinson A. Bidirectional Instrumental Conditioning. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*. 1996 2012/06/18;49(4):289-306.
- [86] Hammond LJ. The effect of contingency upon the appetitive conditioning of free-operant behavior. *J Exp Anal Behav*. 1980;34(3):297-304.
- [87] Tricomi E, Balleine BW, O'Doherty JP. A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. *Eur J Neurosci*. 2009;29(11):2225-2232.
- [88] Balleine BW, Dickinson A. Goal-directed instrumental action: Contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*. 1998;37(4-5):407-419.
- [89] Balleine BW, Killcross AS, Dickinson A. The effect of lesions of the basolateral amygdala on instrumental conditioning. *J Neurosci*. 2003;23(2):666-675.
- [90] Coutureau E, Killcross S. Inactivation of the infralimbic prefrontal cortex reinstates goal-directed responding in over-trained rats. *Behav Brain Res*. 2003;146(1-2):167-174.
- [91] Yin HH, Knowlton BJ, Balleine BW. Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. *Eur J Neurosci*. 2004;19(1):181-189.
- [92] Yin HH, Knowlton BJ, Balleine BW. Blockade of NMDA receptors in the dorsomedial striatum prevents action-outcome learning in instrumental conditioning. *Eur J Neurosci*. 2005;22(2):505-512.
- [93] Yin HH, Ostlund SB, Knowlton BJ, Balleine BW. The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *Eur J Neurosci*. 2005;22(2):513-523.
- [94] Balleine BW, O'Doherty JP. Human and rodent homologues in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):48-69.
- [95] Yin HH, Mulcare SP, Hilario MR, Clouse E, Holloway T, Davis MI, et al. Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nat Neurosci*. 2009;12(3):333-341.
- [96] Yin HH, Knowlton BJ, Balleine BW. Inactivation of dorsolateral striatum enhances sensitivity to changes in the action-outcome contingency in instrumental conditioning. *Behav Brain Res*. 2006;166(2):189-196.
- [97] Faure A, Haberland U, Conde F, El Massioui N. Lesion to the nigrostriatal dopamine system disrupts stimulus-response habit formation. *J Neurosci*. 2005;25(11):2771-2780.
- [98] Corbit LH, Balleine BW. The general and outcome-specific forms of Pavlovian-instrumental transfer are differentially mediated by the nucleus accumbens core and shell. *J Neurosci*. 2011;31(33):11786-11794.
- [99] Fecteau S, Knoch D, Fregni F, Sultani N, Boggio P, Pascual-Leone A. Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: A direct current stimulation study. *J Neurosci*. 2007;27(46):12500-12505.
- [100] Knoch D, Gianotti LR, Pascual-Leone A, Treyer V, Regard M, Hohmann M, et al. Disruption of right prefrontal cortex by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation induces risk-taking behavior. *J Neurosci*. 2006;26(24):6469-6472.
- [101] Boggio PS, Campanha C, Valasek CA, Fecteau S, Pascual-Leone A, Fregni F. Modulation of decision-making in a gambling task in older adults with transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurosci*. 2010;31(3):593-597.
- [102] Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: A double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend*. 2008;92(1-3):55-60.
- [103] Camprodon JA, Martinez-Raga J, Alonso-Alonso M, Shih MC, Pascual-Leone A. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right

- prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug Alcohol Depend.* 2007;86(1):91-94.
- [104] Hilario MR, Costa RM. High on habits. *Front Neurosci.* 2008;2(2):208-217.
- [105] Tanaka SC, Balleine BW, O'Doherty JP. Calculating consequences: brain systems that encode the causal effects of actions. *J Neurosci.* 2008;28(26):6750-6755.



This article was published in an Elsevier journal. The attached copy is furnished to the author for non-commercial research and education use, including for instruction at the author's institution, sharing with colleagues and providing to institution administration.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



ELSEVIER

Parkinsonism and Related Disorders 13 (2007) 434–437

**Parkinsonism &
Related Disorders**

www.elsevier.com/locate/parkreldis

Short communication

Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: A clinical study

Paulo Bugalho^{a,*}, João Guimarães^{a,b}^aNeurology Department–Hospital Egas Moniz, Rua da Junqueira, 126, 1349-019, Lisboa, Portugal^bFaculty of Medical Sciences, Lisbon, Portugal

Received 26 April 2006; received in revised form 20 June 2006; accepted 18 August 2006

Abstract

The origin of gait disturbance in normal pressure hydrocephalus (NPH) is poorly understood. We assessed the frequency of frontal and sub-cortical hypokinetic gait clinical features and changes in gait variables after lumbar puncture (LP), in 15 patients with idiopathic NPH. Hypokinesia and disequilibrium were the main features, suggesting dysfunction of the basal ganglia (BG) and the frontal lobe (FL), respectively. Disequilibrium responded worse to LP and frontal signs were more frequent in patients that did not improve after LP. This could be related to earlier disturbance of frontal gait control.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Normal pressure hydrocephalus; Gait; Lumbar puncture; Disequilibrium; Hypokinesia

1. Introduction

Normal pressure hydrocephalus (NPH) is characterized by ventricular dilation not related to atrophy, normal CSF pressure at lumbar puncture (LP), gait disturbance (GD), dementia and urinary incontinence. Ventricular enlargement is probably caused by resistance to CSF outflow and treatment consists in restoring circulation dynamics, through a ventricular shunt [1]. However, not all patients respond to surgery. GD, the most precocious symptom, is determinant for diagnosis. It is more often reversible than dementia or urinary incontinence [2]. Gait improvement after LP is a marker of good prognosis [3].

GD has remained as difficult to describe as the pathophysiological mechanisms that cause it. Some have suggested that frontal horn dilation could disrupt periventricular fibers originating in the pre-motor cortex, causing frontal lobe (FL) dysfunction [2]. However, parkinsonian signs are also frequently found in NPH patients, pointing to basal ganglia (BG) dysfunction [4]. Better insight on the clinical characteristics of GD in NPH and their reversibility is necessary both for differential diagnosis (mainly with FL disorders and parkinsonian syndromes) and prognosis.

Our aims were to characterize GD by using clinical definitions and techniques well at hand to the clinic, to quantify changes in gait variables after LP and to examine relations between particular gait features and response to LP.

2. Methods

Fifteen consecutive idiopathic NPH patients were referred from our outpatient neurology clinic, where they had recurred for GD complaints and had been followed by a neurologist during at least 1 year. They were referred for investigation of surgery indication and included in a prospective study protocol, which included a timed walking test and MRI examination. Inclusion criteria followed recently proposed guidelines for probable NPH [5]: (1) symmetrical, slowly progressive GD with insidious onset; (2) at least another symptom of the triad (urinary incontinence not explained by urologic conditions; cognitive decline (score below cut-off value for education on the portuguese version of the Mini-mental state examination [6,7])); (3) insidious onset of symptoms after 40 years of age, >6 months duration; (4) non-obstructive hydrocephalus (Evan's index >0.3) with obliteration of the cerebral sulci; (5) normal CSF pressure at LB (70–245 mmH₂O); (6) exclusion of other causes (through history taking, neurological examination, MRI and other ancillary exams when needed).

Patients were assessed for the presence and frequency of frontal gait and sub-cortical hypokinetic clinical features, according to definitions provided by Jankovic et al. [8]: slowness, abnormal postural adjustments, freezing, abnormal stance, disequilibrium, stiff trunk/legs, leg apraxia, improvement with cues, frontal signs, short stride, shuffling, narrow base, festination, start hesitation, turn en bloc and parkinsonian signs. Patients

*Corresponding author. Tel.: +351 213650459; fax: +351 213420155.

E-mail address: paulobugalho@sapo.pt (P. Bugalho).

were observed separately by both authors. Clinical gait characteristics assessment was reached by consensus.

We used a stop watch approach to measure gait variables. Patients underwent a 10 m timed walking test, with assessment of gait velocity (GV) (10 m/walking time), stride length (SL) (10 m/total number of steps), and stride duration (SD) (walking time/total number of steps). Postural responses were tested by a shoulder tug test (STT), which assesses patient's postural responses to a backward tug on the shoulders [9]. It is scored as follows: 0—remains upright with no steps; 1—takes one step but steady; 2—takes more than one step yet safe; 3—takes several steps and must be caught; 4—falls backwards without taking steps. The tests were performed in our department's in-patient clinic, in standardized conditions, at admission and immediately, 12, 24, 48 and 72 h after high volume LP (40 ml). Variation percentages were calculated for each of the four variables, according to the following formula: (result before LP—best result after LP)/result before LP \times 100. Clinical improvement was considered when there was at least 20% improvement after LP in at least one gait variable.

The relative frequency of each gait feature in improved and non-improved patients was calculated as well as the difference between number of observed cases (number of improved patients with gait feature) and the number of cases expected by chance. This difference was tested with the Pearson Chi-square test. LP results were compared using the Wilcoxon signed-rank test. Spearman correlation coefficient was used to test relations between variables.

$p < 0.05$ was considered significant.

3. Results

We assessed 15 idiopathic NPH patients. (See Table 1 for patient's clinical characteristics). Table 2 shows gait features frequency and relation with improvement after LP. Short steps and slowness were present in every patient. These and disequilibrium were the features most frequently found. Shuffling and abnormal stance were also very frequent. Leg apraxia, a classically described feature, was unexpectedly rare. Ten patients were considered to have improved. Several features were less frequent in improved patients than expected by chance: abnormal stance,

abnormal postural adjustments, turn en bloc, improvement with cues, start hesitation, frontal signs and parkinsonian signs. In general, differences were small, except for frontal signs, for which Chi-Square test was significant. Frontal signs were present in four of the five patients that did not improve and in only one improved patient.

GV and SL improved significantly ($p < 0.01$). STT score improved, but less significantly ($p < 0.05$). SD did not improve significantly. Variation rates were higher for GV and SL (Table 3).

SL and GV were very significantly correlated, both before ($r = 0.870$; $p = 0.00003$) and after ($r = 0.800$; $p = 0.00034$) LP. STT and SD did not correlate with other variables, before or after LP. GV and SL variation rates were also significantly correlated ($r = 0.838$; $p = 0.0001$). STT variation rate was correlated, although not as significantly, to GV ($r = 0.546$; $p = 0.035$) and to SL ($r = 0.570$; $p = 0.027$) variation rates. SD variation rate did not relate to any other variable.

4. Discussion

Slowness, short stride and disequilibrium were the principal features of NPH gait. Some gait features, most significantly frontal signs, were less frequent in patients that improve after LP. GV improved very significantly after LP, mainly due to improvement in SL, which showed strong correlation with GV before and after LP. Equilibrium, as rated by the STT, improved less, as shown by the lower level of significance and smaller rate of variation.

Slowness, a ubiquitous feature in our patients, proved to be mainly related to short stride. This suggests that movement amplitude is reduced in NPH, reflecting a state of hypokinesia, characteristic of BG gait disorders [8]. Disequilibrium, a cardinal feature of frontal gait [8], was

Table 1
NPH patients clinical characteristics and response to LP

Patients	Age	Sex	Age onset	Duration	Symptoms	MMSE	Gait features	%GV	%SL	%SD	%STT
1	70	M	65	5	GD, CI, UI	16	SS, SL, Di, Sf, AS, Fr, TeB, IC, SH, FT	16	38	17	17
2	79	F	76	3	GD, UI	27	SS, SL, Di, Sf, Fr, IC	27	68	71	0
3	71	M	71	1	GD, UI	25	SS, SL, Di, AS, FS	25	0	0	10
4	74	F	72	2	GD, UI	25	SS, SL, Di, AS, APA	25	33	28	8
5	80	M	75	5	GD, UI	18	SS, SL, Di, AS	18	20	25	0
6	77	M	76	1	GD, UI	27	SS, SL, Di, Sf, AS, APA, LA	27	50	67	13
7	67	F	66	1	GD, UI	19	SS, SL, Di, Sf, AS, APA, SH, FS	19	0	0	0
8	76	M	73	3	GD, UI	23	SS, SL, Di, Sf	23	53	26	28
9	73	M	71	2	GD, UI	26	SS, SL, Sf	26	17	0	7
10	84	M	83	1	GD, UI	18	SS, SL, Di, Sf, AS, APA	18	0	0	0
11	72	M	67	5	GD, UI	27	SS, SL, Di, Sf, APA, TeB, LA	27	39	15	29
12	63	F	48	15	GD, UI	25	SS, SL, Di, Sf, TeB	25	49	27	30
13	83	M	81	2	GD, CI, UI	19	SS, SL, Di, Sf, AS, APA, Fr, SH, FT	24	0	0	0
14	80	F	78	2	GD, UI	18	SS, SL, Di, Sf, AS, APA, Fr, IC, FS, Ft, PS	0	0	0	0
15	81	M	79	2	GD, UI	26	SS, SL, Di, Sf, AS, IC	69	56	43	33
Mean (SD)	75.3 (6.1)	M	72.0 (8.6)	3.3 (3.6)		22.7 (3.9)		28.1 (25.5)	21.2 (25.4)	12.3 (14.0)	8.87 (21.0)

Symptoms: GD—gait disturbance, CI—cognitive impairment, UI—urinary incontinence (displayed by chronologic order of appearance);

MMSE—Mini-mental state examination; Gait features: SS—short stride, SL—slowness, Di—disequilibrium, Sf—shuffling, AS—abnormal stance, APA—abnormal postural adjustments, Fr—freezing, IC—improvement with cues, FS—frontal signs, Ft—festination, LA—leg apraxia, SH—start hesitation, TeB—turn en bloc, PS—parkinsonian signs; %GV, %SL, %SD, %STT: gait velocity, stride length, stride duration, shoulder tug test improvement percentages after LP, respectively.

also very frequent. It seems that both the FL and the BG were affected in our patients.

Hypokinesia responded more significantly to LP than disequilibrium and frontal signs were more frequent in non-improvers. Significant GV and SL improvement has been found in many other studies, with variation rates similar to ours [2,10–14]. Worse improvement in equilibrium variables, which was noted by some [10,13] but not all [12,14] of these studies, led some authors to consider it merely as an adaptation to the difficulty in performing sufficiently long steps [14]. Others have argued that disequilibrium and hypokinesia could both be related to disturbed FL motor planning, not explaining, however, why they should respond differently to LP [10]. Our results

do not confirm these hypotheses. Improvement after LP, and significant correlation with GV and SL variation rates, suggests that disequilibrium responds proportionally (although not as intensely) to CSF dynamics normalization, which means that is also related to ventricular dilation. Also, if disequilibrium was a consequence of short stride or low velocity, as proposed in [14], or if it shared the same anatomical localization, as suggested in [10], we would expect the STT to correlate with GV or SL before LP, which did not happened. It seems as if disequilibrium and hypokinesia were provoked by the same mechanism (ventricular dilation) acting in different structures (FL and BG, respectively), with consequences that differ in severity. This is partially in accordance with the conclusions of Curran and Lang on the parkinsonian characteristics of GD in NPH [4]. The question remains why frontal dysfunction should respond worse than BG dysfunction to LP.

Disequilibrium has been described by Fisher as an early feature in NPH, preceding slowness and short stride [2]. Several studies have demonstrated that the response to shunt is worse in patients with long duration symptoms [15]. NPH could then be seen as a predominantly frontal disease, caused by compression of white matter tracts projecting from the frontal cortex, in which BG dysfunction, caused by third ventricle enlargement, would occur later in the natural history of the disease and thus be more susceptible to CSF dynamics restoration.

Our study has some limitations. The stop watch approach to gait analysis we used is not as precise as kinematic analysis and does not measure important equilibrium variables such as step width and foot rotation angles, which would permit a less crude quantification of postural control than the STT. However, kinematic analysis is also more resource and time consuming, becoming impractical in the clinical setting. The STT is an easy and rapid test and could represent a diagnostic and prognostic tool useful to clinic. Also, the concordance of our results with many of those that used kinematic analysis suggests that we were not much affected by choosing this simple, clinical approach. Another limitation, which we share with most of the studies cited, is the small number of patients tested. We should also refer that any attempt to complete separate between FL and BG functions is

Table 2
Gait features frequency and relation with improvement after LP

	Total number of patients with gait feature	Number of improved patients with gait feature	
		Observed cases	Difference from expected ⁺ cases
Short stride	15	10	0.0
Slowness	15	10	0.0
Disequilibrium	14	10	0.3
Shuffling	12	8	0.0
Abnormal stance	10	6	−0.7
Abnormal postural adjustments	8	5	−0.3
Freezing	6	4	0.0
Turn en bloc	5	3	−0.3
Improvement with cues	5	3	−0.3
Start hesitation	4	2	−0.7
Frontal signs	4	1	−1.7*
Festination	3	2	0.0
Parkinsonian signs	2	1	−0.3
Leg apraxia	1	1	0.3
Narrow base	0	0	0.0
Stiff trunk/legs	0	0	0.0
Number of patients which improved (total)		10	

⁺ Expected number of cases if there were no association between variables.

*Pearson's Chi-square $p = 0.039$.

Table 3
Gait variables before and after LP

	Before lumbar puncture*	After lumbar puncture*	p^{**}	Variation rates (%)
Gait velocity (m/s)	0.33 (0.20)	0.50 (0.26)	0.002	28.07 (25.45)
Stride length (m)	0.24 (0.12)	0.34 (0.21)	0.008	21.15 (25.44)
Stride duration (s)	0.71 (0.40)	0.64 (0.34)	0.173	9.50 (11.48)
Shoulder tug test (score)	2.80 (0.27)	2.27 (1.10)	0.039	8.87 (20.98)

*Mean (standard deviation).

**Wilcoxon signed-rank test significance level.

somewhat artificial, given the extensive connections between these structures—FL lesions can provoke hypokinesia, frontal dementia and disequilibrium are late but common features in PD.

In conclusion, our study confirms the existence of two principal components in NHP GD: hypokinesia, possibly related to BG dysfunction, and disequilibrium, probably related to frontal disturbance. Frontal dysfunction seems to respond worse to LP than BG symptoms—bad performance in the STT or the presence of frontal signs in the neurological examination could alert the clinic to the possibility of a worse prognosis after shunt.

References

- [1] Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 1965;2(4):307–27.
- [2] Fisher CM. Hydrocephalus as a cause of disturbances of gait in the elderly. *Neurology* 1982;32:1358–63.
- [3] Wikkelso C, Andersson H, Blomstrand C, Lindqvist G. The clinical effect of lumbar puncture in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45(1):64–9.
- [4] Curran T, Lang AE. Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Movement Disord* 1994;9(5):508–20.
- [5] Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57:S2–4–S2–16.
- [6] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
- [7] Guerreiro M, Silva AP, Botelho MA. Adaptação à população portuguesa da tradução do mini-mental state examination (MMSE). *Revista Portuguesa de Neurologia* 1994;1:9.
- [8] Jankovic J, Nutt JG, Sudarsky L. Classification, diagnosis and etiology of gait disorders. *Adv Neurol* 2001;87:119–33.
- [9] Pastor MA, Day BL, Marsden CD. Vestibular induced postural responses in Parkinson's disease. *Brain* 1993;116:1177–90.
- [10] Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drüke H, Jöhnk K, Illbert M, Dueschl G. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:289–97.
- [11] Krauss JK, Faist M, Schubert M, Borremans JJ, Lucking CH, Berger W. Evaluation of gait in normal pressure hydrocephalus before and after shunting. *Adv Neurol* 2001;87:301–10.
- [12] Sorensen PS, Jansen EC, Gjerris F. Motor disturbances in normal-pressure hydrocephalus. Special reference to stance and gait. *Arch Neurol* 1986;43:34–8.
- [13] Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drüke H, et al. Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus—which parameters respond to the CSF tap test? *Clin Neurophysiol* 2000;111:1678–86.
- [14] Blomsterwall E, Svantesson U, Carlsson U, Tullberg M, Wikkelsö C. Postural disturbances in patients with normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 2000;102:284–91.
- [15] Meier U, Miethke C. Predictors of outcome in patients with normal-pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci* 2003;10(4):453–9.

Gait dysfunction in Parkinson's disease and normal pressure hydrocephalus: a comparative study

Paulo Bugalho, Luísa Alves & Rita Miguel

Journal of Neural Transmission

Translational Neuroscience, Neurology and Preclinical Neurological Studies, Psychiatry and Preclinical Psychiatric Studies

ISSN 0300-9564

Volume 120

Number 8

J Neural Transm (2013) 120:1201-1207

DOI 10.1007/s00702-013-0975-3



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Wien. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Gait dysfunction in Parkinson's disease and normal pressure hydrocephalus: a comparative study

Paulo Bugalho · Luísa Alves · Rita Miguel

Received: 6 May 2012 / Accepted: 4 January 2013 / Published online: 20 January 2013
© Springer-Verlag Wien 2013

Abstract Our objectives were to characterize gait dysfunction in Parkinson's disease (PD) and normal pressure hydrocephalus (NPH) patients, in a comparative analysis. We used a walking test to determine gait velocity (GV), stride length (SL), stride cadence and the presence of frontal (FG) and sub-cortical hypokinetic gait (SHG) features. Equilibrium was tested with the shoulder tug test (STT). These variables were used in cluster analysis, to classify subjects according to gait dysfunction. PD patients were assessed with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Hoehn and Yahr (HY) scale. NPH patients were reassessed after high volume lumbar puncture (LP). NPH ($n = 35$) and PD ($n = 40$) patients had lower SL, GV and STT scores than controls ($n = 30$). NPH patients had worse results in SL, GV and STT than PD and a higher frequency of both FG and SHG features, compared to PD and the control groups. We found a severe/moderate gait dysfunction cluster, formed by 33 NPH patients and 11 PD patients, and a normal/mild dysfunction cluster, comprising 2 NPH, 29 PD patients and all control subjects. PD patients in the first cluster had worse UPDRS (except for tremor) and HY scores. In NPH patients, all gait variables improved after LP, although not to the controls level. PD and NPH gait was similarly characterized by loss of balance, slowness and small steps, although NPH patients performed worse. In PD patients, gait dysfunction

comparable to that of NPH patients was associated with worse motor stage and the akinetic-rigid variant.

Keywords Parkinson's disease · Normal pressure hydrocephalus · Gait disorders

Introduction

Gait dysfunction is a frequent feature of normal pressure hydrocephalus (NPH) and Parkinson's disease (PD) patients. In NPH, gait dysfunction is believed to be caused by compression of frontal cortico-subcortical connections associated with ventricular dilation (Fisher 1982). However, some studies have proposed that mesencephalic structures could also be affected in NPH, by expansion of the third ventricle (Curran and Lang 1994; Lee et al. 2005). Parkinsonian signs have been described in NPH (Curran and Lang 1994; Krauss et al. 1997; Miodrag et al. 1987), and some features, like slowness and short stride, are reminiscent of bradykinesia and basal ganglia disorders. PD is a neurodegenerative disorder, caused by destruction of dopaminergic neurons in the *substantia nigra*. Motor dysfunction is thought to be caused, at least partially, by dopamine depletion in the basal ganglia. However, PD patients present with features that do not always respond to dopaminergic treatment, and are commonly attributed to frontal dysfunction, like disequilibrium and loss of postural responses (Thompson 2001). Gait symptoms in PD and NPH patients are sometimes difficult to differentiate, at the clinical level. Our objectives were to compare gait dysfunction between PD patients, NPH patients and controls. Measures of gait dysfunction used in PD and NPH studies have varied widely, including semi-quantitative global scales, treadmill assessment, kinetics, kinematics and

P. Bugalho (✉) · L. Alves · R. Miguel
Neurology Department, Hospital de Egas Moniz (CHLO),
Rua da Junqueira, 126, 1349-019 Lisbon, Portugal
e-mail: paulobugalho@sapo.pt

P. Bugalho · L. Alves
Departamento de Neurologia, CEDOC, Faculdade de Ciências
Médicas, Universidade Nova de Lisboa, 1169-056 Lisbon,
Portugal

dynamic electromyography. These are seldom accessible in most clinical environments, and have the disadvantage of requiring highly artificial environments, leading some to defend a more clinically driven, bed-side approach (Snijders et al. 2007). We decided to use only accessible clinical means.

Methods

Subjects

Subjects were consecutively recruited from Hospital Egas Moniz Neurology Department's outpatient clinic, and assessed according to the following protocols.

Normal pressure hydrocephalus

Inclusion criteria were clinically based, and followed proposed guidelines for probable NPH (Relkin et al. 2005): (1) symmetrical, slowly progressive gait dysfunction with insidious onset; (2) at least another symptom of the NPH triad (urinary incontinence not explained by urologic conditions; cognitive decline); (3) insidious onset of symptoms after 40 years of age; (4) non-obstructive hydrocephalus (Evan's index >0.3) with obliteration of the cerebral sulci; (5) normal CSF pressure at lumbar puncture (LP) (70–245 mm H₂O); (6) exclusion of other causes.

We registered the age at study inclusion, age of onset and duration of symptoms.

Parkinson's disease

PD patients were consecutively recruited from the outpatient clinic, during a period of 6 months. They were diagnosed according to validated criteria (Gelb et al. 1999). We registered disease duration (time in years from appearance of first motor symptom to study assessment) and motor stage, according to the Hoehn and Yahr scale (Hoehn and Yahr 1967). Patients were evaluated with the Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) part II and III (Fahn et al. 1987), after receiving their usual medication and while on *on* state. Separated scores were derived for tremor, rigidity, bradykinesia, speech and gait/postural stability symptoms, from items 20 and 21, 22, 23–27, 18, and 29–30, respectively. Patients were split into tremor and postural instability and gait difficulty (PIGD) predominant motor groups, according to the classification system proposed by Jankovic et al. (1990). Dopaminergic treatment was calculated as L-Dopa equivalent doses (DED) (Parkin et al. 2002).

Controls: an age and gender-matched control group was recruited mainly among spouses of NPH and PD patients.

We excluded subjects who had gait difficulties. By definition, the control subjects did not have any of the symptoms proposed on the Jankovic and Nutt gait disorders classification (Jankovic et al. 2001) (see below).

Gait assessment

Subjects underwent the 10 m timed walking test (Wade 1992). They were instructed to walk at their preferred speed (self-paced gait). We calculated gait velocity (GV) (10 m/walking time in seconds), stride length (SL) (10 m/total number of steps), and stride cadence (SC) (total number of steps/walking time in seconds). Postural responses were tested by a shoulder tug test (STT), which assesses patient's postural responses to a backward tug on the shoulders (Pastor et al. 1993). It is scored as follows: 0—remains upright with no steps; 1—takes one step but steady; 2—takes more than one step yet safe; 3—takes several steps and must be caught; 4—falls backward without taking steps. The tests were performed in our department's in-patient clinic, in standardized conditions. Patients were assessed for the presence of frontal gait (FG) and sub-cortical hypokinetic gait (SHG) clinical features, according to the definitions provided by Jankovic et al. (2001). Patients were assessed during a straight line walking test (10 m forward, turn, and backward). They were evaluated by two clinically experienced observers (movement disorders specialists), blinded for diagnosis, who observed the patients simultaneously and looked for the presence/absence of each gait feature, as they are described by Jankovic and collaborators (2001). The presence or absence of each feature was decided by best clinical judgement of the observers as compared to what was observed in the control group. Divergences were resolved by consensus. According to Jankovic et al. (2001), FG dysfunction is characterized by loss of balance, frontal release signs (glabellar reflex, snout reflex, grasping, palmomental reflex), leg apraxia and stiff trunk/legs. Sub-cortical hypokinetic gait is characterized by: slowness, improvement with cues, festination, start hesitation, turn en bloc, parkinsonian signs (defined as the presence of at least one of the following signs: bradykinesia, rigidity, tremor), and shuffling. Short stride, freezing, abnormal postural adjustments and abnormal stance are included in both gait disorder types. Theoretically, PD patients would present with a sub-cortical hypokinetic gait, and NPH patients with a frontal type gait.

Thirty-two NPH patients underwent high volume (40 ml) lumbar puncture. Gait parameters and postural responses were assessed immediately, 12, 24, 48, and 72 h after LP. Best results were used for statistical analysis. Variation percentages were calculated for each of the four variables, according to the following formula: $100 \times (\text{result before LP} - \text{best result after LP}) / \text{result before LP}$.

Data analysis

In a first analysis, we compared gait assessment results between the three groups: NPH, PD, and controls. Then, a two-step cluster analysis was performed to determine subgroups of subjects with similar gait characteristics. Cluster analysis is an exploratory data analysis tool for organizing observed data into meaningful taxonomies, groups, or clusters, based on combinations of independent variables, which maximizes the similarity of cases within each cluster while maximizing the dissimilarity between groups that are initially unknown. In this sense, cluster analysis is a grouping process without any preconceived notion of which clusters may arise. The rationale for the use of cluster analysis was the creation of groups of subjects with similar gait patterns, irrespective of clinical diagnosis and any other characteristics apart from gait-related variables. Our hypothesis was that subjects belonging to different clinical categories (i.e., PD, NPH, and controls) could behave similarly regarding gait dysfunction, while some variation could exist within the same diagnosis group. In this analysis, we included the walking test variables (continuous variables) and the STT score and gait clinical features assessed according to Jankovic and Nutt classification (categorical variables). We calculated the differences between cluster groups. PD patients in both cluster groups were compared regarding epidemiological and UPDRS data. Finally, we compared gait velocity, stride length, stride cadence and STT results in NPH before and after LP. We also compared NPH results after LP with those of PD patients and controls.

Mean comparisons involving more than two groups were performed using ANOVA with Bonferroni post hoc analysis. Mean comparisons involving two groups were performed with two-sided student *t* tests or Mann–Whitney tests, depending on data distribution. Frequencies were compared with Chi-square tests. Mean comparisons involving related samples (NPH gait assessment results before and after LP) were conducted using the Wilcoxon signed-rank test. *p* values <0.05 were considered significant.

Ethics: all patients signed informed consent forms, allowing the use of clinical data for scientific purposes. No other intervention was made that required approval from an ethics committee, as this was an observational, non-interventional study and confidential patient data were not used.

Results

We assessed 40 PD patients, 35 NPH patients, and 30 controls. No significant differences were found between PD patients, NPH patients, and controls regarding age (74.3 ± 6.87 vs. 72.5 ± 7.77 vs. 73.4 ± 7.13 , respectively)

and gender distribution. Age of symptom onset was also not significantly different between PD and NPH patients (68.6 ± 7.55 vs. 70.4 ± 7.72 , respectively, $p = 0.330$). Duration of disease was significantly higher in PD patients (5.8 ± 4.86 vs. 3.3 ± 4.39 , $p = 0.031$). PD patients were all on dopaminergic treatment. Mean DED was 569.7 ± 460.73 . None of the patients were on anticholinergic drugs, antipsychotics or acetylcholine esterase inhibitors. Mean and standard deviation values for HY stage were 2.24 and 0.71, respectively. Mean UPDRS score was 17.4 ± 12.32 . Tremor predominant motor sub-type was overrepresented in this sample (22 vs. 15 patients on the PIGD group and 3 on the intermediate group).

When comparing the relative prevalence of FG and SHG features, we found that NPH patients differed significantly from controls in all features except for festination, leg apraxia and stiff trunk/legs, which were infrequent. On the other hand, PD patients showed a less altered gait, diverging from controls only on the prevalence of loss of balance, slowness of gait, short stride, and parkinsonian signs. The latter were significantly more frequent in PD patients than in NPH patients. Conversely, when compared to PD, NPH patients showed a higher prevalence of slowness, features typical of FG dysfunction (such as loss of balance and leg apraxia), and also several features which are characteristic of SHG, namely slowness, improvement with cues, shuffling, start hesitation and *turn en bloc*. In fact, none of the patient groups showed preponderance either of FG or SHG features (Table 1).

Gait velocity was lower in NPH patients than in PD and controls. PD patients' mean gait velocity was significantly lower than in the control group. Mean stride length was significantly shorter in NPH and PD patients than in controls. NPH stride length was shorter than in the PD group. NPH performed significantly worse than PD patients and controls on the STT. PD patients also showed significantly higher scores on the STT than controls. NPH patients, PD patients and Controls did not differ significantly in terms of stride cadence (Fig. 1).

Cluster analysis yielded two clusters. Cluster One, a normal/mild gait dysfunction group, was composed of all control subjects, 29 PD patients and 2 NPH patients. Cluster Two, a moderate/high gait dysfunction group, was composed of 33 NPH patients and by 11 PD patients. Subjects in Cluster One had increased gait velocity ($p < 0.00005$), increased stride length ($p < 0.00005$) and lower scores on the STT ($p < 0.00005$). Abnormal gait features were significantly less prevalent on Cluster One than on Cluster Two, except for festination, parkinsonian signs and stiff trunk/legs, for which no significant differences were found.

PD patients on Cluster One had significantly lower UPDRS scores, when compared to PD patients on Cluster Two, except for tremor and falls. The PIGD motor

Table 1 Gait features: comparison between normal pressure hydrocephalus (NPH), Parkinson's disease (PD) and control groups

	NPH (<i>n</i> = 36)	PD (<i>n</i> = 40)	NPH versus PD	PD versus controls	NPH versus controls
Frontal					
Disequilibrium	24 (68.6)	7 (17.5)	<0.00005***	0.017*	<0.00005***
Abnormal stance	14 (40.0)	1 (2.5)	<0.00005***	1.000	<0.00005***
Abnormal postural adjustments	11 (31.0)	2 (5.0)	0.005**	0.503	0.001**
Frontal signs	9 (26.0)	3 (7.5)	0.055	0.255	0.003**
Leg apraxia	4 (11.4)	0	0.046*	1.000	0.118
Stiff trunk/legs	1 (2.9)	0	0.474	1.000	1.000
Both					
Freezing	7 (20.0)	3 (7.5)	0.177	0.255	0.013*
Short stride	28 (80.0)	9 (22.5)	<0.00005***	0.008**	<0.00005***
Sub-cortical hypokinetic					
Slowness	29 (83.0)	21 (52.5)	0.007**	<0.00005***	<0.00005***
Parkinsonian signs	8 (23.0)	40 (100)	<0.00005***	<0.0005***	0.006**
Improvement cues	7 (20.0)	1 (2.5)	0.011*	1.000	0.013*
Shuffling	15 (43.0)	4 (10.0)	0.001**	0.130	<0.00005***
Start hesitation	6 (17.0)	1 (2.5)	0.048*	1.000	0.027*
Turn en bloc	6 (17.0)	1 (2.5)	0.048*	1.000	0.027*

Values are frequency (percentage from total)

*** $p < 0.00005$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

phenotype was significantly less frequent on Cluster One PD patients. Mean DED was significantly lower on Cluster One. There were no significant differences regarding age at the time of assessment and age of onset. Duration of disease was lower on Cluster One PD patients (Table 2).

The NPH sub-group that was submitted to high volume LP ($n = 31$) was significantly younger than the group that did not undergo LP ($n = 4$), with no differences regarding gait variables. NPH patients improved significantly after LP in all gait variables. Variation percentages were higher regarding gait velocity and stride length: GV—73.4 % ($p < 0.0005$), SL—56.9 % ($p < 0.0005$), SC—6.32 % ($p = 0.043$), STT—14.6 % ($p = 0.017$). Before LP, NPH patients performed worse than controls and PD in gait velocity, stride length, and STT score ($p < 0.0005$, $p < 0.0005$, $p < 0.005$ and $p < 0.0005$, $p < 0.0005$, $p < 0.0005$, respectively). After LP, NPH patients still differed significantly from controls in gait velocity ($p < 0.005$), stride length ($p = 0.001$), and the STT ($p = 0.001$), but they differed from PD only in relation to gait velocity ($p = 0.003$).

Discussion

Gait characterization in NPH

Slowness, loss of balance and short stride were the most frequent features in NPH patients, as observed in a previous study (Bugalho and Guimarães 2007), conducted with

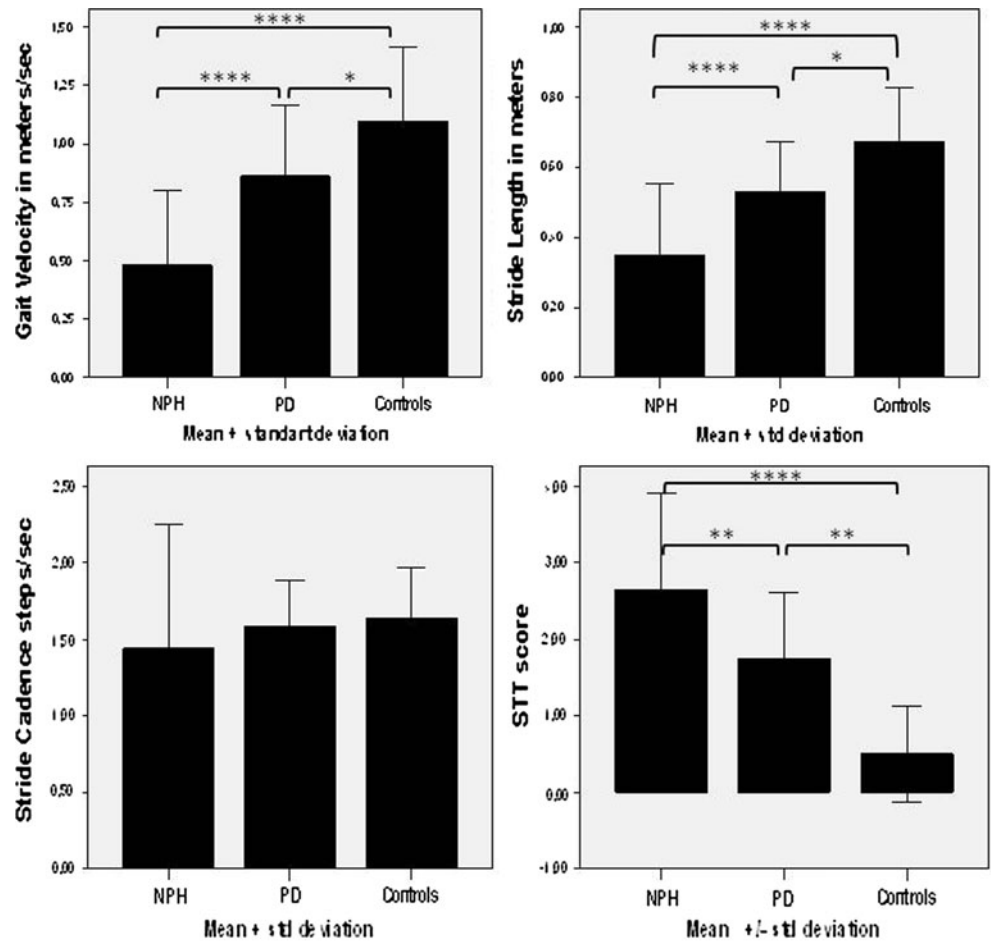
a more limited number of patients. NPH patients performed worse than controls regarding gait velocity, stride length, and the STT. Results from previous studies agree in relation to gait velocity and stride length alterations, but are less consistent regarding cadence, which was found to be normal in some studies, and significantly reduced in others (Stolze 2000, 2001; Sorensen et al. 1986). In our study, cadence was actually higher than in controls (although the difference was not statistically significant).

High volume LP caused a significant improvement in all four gait variables. This supports previous work and suggests that NPH gait dysfunction can be improved through CSF derivation (Stolze et al. 2000; Stolze et al. 2001; Radvin et al. 2008; Wikkelsso et al. 1982). As shown in a previous study (Bugalho and Guimarães 2007), this was more relevant for gait velocity and stride length than for the STT. However, gait velocity, stride length and STT scores remained significantly worse than the controls, suggesting that this method does not revert completely, or in all patients, the symptoms caused by CSF flow disturbances

Gait characterization in PD

Loss of balance, short stride and slowness were also the most prevalent features in PD, second only to parkinsonian signs. PD patients differed from control patients regarding gait velocity, stride length and the STT, but not cadence. This is in accordance with most studies, that have identified short stride and slower gait, but not altered cadence, as the

Fig. 1 Walktest variables comparison between normal pressure hydrocephalus, Parkinson's disease patients, and controls. **** $p < 0.00005$, ** $p < 0.005$, * $p < 0.05$



Walktest variables:
comparison between
Normal-Pressure Hydrocephalus,
Parkinson's disease patients
and controls.

**** $p < 0.00005$
** $p < 0.005$
* $p < 0.05$

determinant characteristics of PD gait, suggesting that gait problems could arise from hypokinesia (deficit in generating appropriate movement amplitude) and not from difficulties in rhythm generation (Morris et al. 1998; Morris et al. 1994; Almeida et al. 2007; Chien et al. 2006; Sofuwa et al. 2005; Lewis et al. 2000).

Comparison between NPH and PD

NPH patients had a higher prevalence of both frontal and hypokinetic features, when compared to PD. The presence of parkinsonian signs was, in fact, the only feature that was more prevalent in PD than in NPH, although almost one quarter of NPH patients also presented with parkinsonian signs. These results are in line with previous reports, showing the presence of frontal dysfunction in PD (Thompson 2001) and of basal-ganglia-related symptoms in NPH (Krauss et al. 1997) and suggest a mixed pathophysiology. NPH performed worse than PD patients on the

walking test, although the duration of symptoms was shorter, suggesting that the progression of gait dysfunction is steeper in NPH than in PD. This would be expected: while gait dysfunction is the hallmark of NPH, and is usually the reason for referral, gait symptoms are mentioned by PD patients usually at a later stage of disease, when they frequently become incapacitating. Alternatively, the difference could be caused by the effect of medication in PD patients. These were assessed on “on” state, in which gait dysfunction could have been partially alleviated by dopaminergic treatment, resulting in the selection of dopamine-resistant symptoms. The present results are in accordance with the single previous study that compared NPH and PD patients directly by quantitative measures (Stolze et al. 2001), which also found a similar gait dysfunction pattern, but worse results in NPH patients.

Cluster analysis revealed only two clusters, which differed in terms of velocity, stride length and STT results and on the prevalence of most gait features. Cluster analysis

Table 2 Comparison between PD patients in cluster 1 and cluster 2, regarding epidemiologic and UPDRS variables

	PD: Cluster 1 (n = 29)		PD: Cluster 2 (n = 11)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Age	73.5	6.43	76.4	7.85	0.471
Age of onset	69.1	7.67	67.2	7.37	0.247
Duration	4.4	3.09	9.6	6.58	0.001**
HY	2.0	0.53	3.0	0.61	<0.0002***
DED	438.3	341.24	916.0	565.53	0.021**
UPDRS total	13.5	8.90	27.7	14.46	0.009**
Speech	0.4	0.63	1.2	0.75	0.002**
Bradykinesia	5.0	5.45	10.4	6.96	0.014*
Rigidity	1.3	1.46	3.0	2.41	0.002**
Gait/posture	1.1	0.92	2.7	1.42	0.003**
Tremor	2.4	1.88	3.6	4.39	0.390
Freezing	0.1	0.37	0.8	0.98	0.003**
Falls	0.1	0.41	0.8	1.25	0.091
PIGD	9		10		0.001**

Values are mean and standard deviation, except for PIGD

HY Hoehn and Yahr, DED l-dopa equivalent doses, UPDRS Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PIGD postural instability and gait difficulties

*** $p < 0.0005$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

could differentiate clearly between NPH patients and controls, who were segregated in different clusters (high/moderate and mild/normal clusters, respectively). PD patients, however, showed a more heterogeneous pattern, and were divided between the two clusters. When comparing PD patients in each cluster, we detected very significant differences concerning the motor stage, total UPDRS score, bradykinesia, rigidity, gait, posture, falls, and freezing. These results are in accordance with a heterogeneous presentation of motor symptoms in PD, in which gait dysfunction severity is related to an akinetic-rigid motor type, more advanced HY stage and higher demand for dopaminergic treatment, as proposed in previous studies (Jankovic et al. 1990). They also suggest that gait dysfunction in PD patients with this more severe motor pattern is similar to that in NPH patients.

Limitations

PD patients were assessed only while on *on* state. This may be considered a drawback, as assessment before and after dopaminergic medication could have added relevant information regarding this issue. Another limitation is the lack of validation, concerning intra and inter-rater reliability, of the scale used to classify gait features.

Conclusions

The current study has some advantages, in relation to previous ones, allowing a more precise delineation of the differences and similarities of gait dysfunction in PD and NPH. Although several studies have assessed gait dysfunction either in PD or NPH, only one previous study investigated the differences between PD and NPH gait dysfunction by direct comparison. The results suggest that gait dysfunction in PD and NPH is characterized by a similar pattern, comprising slowness, short stride and reduced postural responses. However, gait derangement was more severe in NPH than in PD patients. In addition, this study shows a heterogeneous pattern of gait dysfunction in PD, where gait dysfunction, similar to that of NPH patients was associated with higher HY stage, worse global motor function, higher rigidity and bradykinesia scores, higher dopaminergic doses and with the PIGD motor phenotype. This is significant on clinical grounds. Based only in gait dysfunction assessment, PD will be difficult to differentiate from NPH at an individual patient level, particularly in the more advanced stages of disease—faster progression of gait dysfunction, the lack of response to dopaminergic treatment and the inexistence of other parkinsonian signs should prompt imaging studies to exclude NPH.

References

- Almeida QJ, Frank SJ, Roy EA, Patla AE, Jog MS (2007) Dopaminergic modulation of timing control and variability in the gait of Parkinson's disease. *Mov Disord* 22(12):1735–1742
- Bugalho P, Guimarães J (2007) Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: a clinical study. *Parkinsonism Relat Disord* 13(7):434–437
- Chien A, Lin S, Liang C et al (2006) The efficacy of qualitative gait analysis by the GAITRite system in evaluation of parkinsonian bradykinesia. *Parkinsonism Relat Disord* 12:438–442
- Curran T, Lang AE (1994) Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Mov Disord* 9(5):508–520
- Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS Development Committee (1987) Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein (eds) *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information, pp 153–63, 293–304
- Fisher CM (1982) Hydrocephalus as a cause of disturbances of gait in the elderly. *Neurology* 32:1358–1363
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S (1999) Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 56:33–39
- Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427–442
- Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L et al (1990) Variable expression of Parkinson's disease: a baseline analysis of the DATATOP cohort. *Neurology* 40(10):1529–1534
- Jankovic J, Nutt JG, Sudarsky L (2001) Classification, diagnosis and etiology of gait disorders. *Adv Neurol* 87:119–133

- Krauss JK, Regel JP, Droste DW, Orszagh M, Borremans JJ, Vach W (1997) Movement disorders in adult hydrocephalus. *Mov Disord* 12(1):53–60
- Lee PH, Yong SW, Ahn YH, Huh K (2005) Correlation of midbrain diameter and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol* 252(8):958–963
- Lewis GN, Byblow WD, Walt ES (2000) Stride length regulation in Parkinson's disease: the use of extrinsic, visual cues. *Brain* 123:2077–2090
- Miodrag A, Das TK, Sheperd RJ (1987) Normal pressure hydrocephalus presenting as Parkinson syndrome. *Post Med J* 63:113–115
- Morris M, Iansek R, Matyas T, Summers J (1994) The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain* 117:1169–1181
- Morris M, Iansek R, Matyas T, Summers J (1998) Abnormalities in the stride length cadence relation in parkinsonian gait. *Mov Disord* 13(1):61–69
- Parkin SG, Gregory RP, Scott R, Bain P, Silburn P, Hall B et al (2002) Unilateral and bilateral pallidotomy for idiopathic Parkinson's disease: a case series of 115. *Mov Disord* 17:682–692
- Pastor MA, Day BL, Marsden CD (1993) Vestibular induced postural responses in Parkinson's disease. *Brain* 116:1177–1190
- Radvin LS, KatzenHL Jackson AE, Tsakanikas D, Assuras S, Relkin N (2008) Features of gait most responsive to tap test in normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 110(5):455–461
- Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM (2005) Diagnosing Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery* 57(Suppl 3):S4–S16
- Snijders AK, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR (2007) Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol* 6:63–74
- Sofuwa O, Nieuwboer A, Desloovere K, Willems A, Chavret F, Jonkers I (2005) Quantitative gait analysis in Parkinson's disease: comparison with a healthy control group. *Arch Phys Med Rehabil* 86:1007–1013
- Sorensen PS, Jansen EC, Gjerris F (1986) Motor disturbances in normal-pressure hydrocephalus. Special reference to stance and gait. *Arch Neurol* 43:34–38
- Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drüke H et al (2000) Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus—which parameters respond to the CSF tap test? *Clinical Neurophysiol* 111:1678–1686
- Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drüke H, Jöhnk K, Illbert M, Dueschl G (2001) Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:289–297
- Thompson P (2001) Gait disorders accompanying diseases of the frontal lobes. *Adv Neurol* 87:235–241
- Wade DT (1992) Measurement in neurological rehabilitation. Oxford University Press, New York
- Wikkelsö C, Andersson H, Blomstrand C, Lindqvist G (1982) The clinical effect of lumbar puncture in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45(1):64–69

Normal-pressure hydrocephalus: White matter lesions correlate negatively with gait improvement after lumbar puncture

Paulo Bugalho*, Luísa Alves

Neurology Department, Hospital Egas Moniz, Rua da Junqueira 126, 1349-019 Lisboa, Portugal

Received 22 February 2007; received in revised form 5 May 2007; accepted 15 July 2007

Abstract

Objectives: To test relations between white matter lesions (WML) load in Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) patients and gait characteristics at baseline, duration of symptoms, gait improvement after lumbar puncture (LP), vascular risk factors.

Patients: Fifteen idiopathic NPH patients.

Methods: Patients underwent a timed walking test, before and after LP. Five gait variables were assessed and improvement percentages were calculated. WML load was rated regionally and globally in T2 weighted MRI images, using a simple visual scale. Spearman or Pearson correlation coefficients were used to test relations between variables.

Results: Significant negative correlations were found between WML scores and gait improvement after CSF removal but not with duration of symptoms or gait variables before LP.

Conclusions: WML seem to contribute to the irreversibility of symptoms in NPH but not to the pathophysiological mechanisms that lead to them.

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Normal-pressure hydrocephalus; White matter lesions; Lumbar puncture; Vascular risk factors

1. Background and aims

Normal-pressure hydrocephalus (NPH) is characterized by ventricular dilation, normal CSF pressure at lumbar puncture (LP), gait disturbance, dementia and urinary incontinence [1]. Treatment consists on insertion of a ventricular shunt. As not all patients improve, predictive tests and prognostic factors are still being investigated. High volume LP is often used as a simple method of predicting response to shunt due to its high positive predictive value, few technical requirements and low rate of complications [2].

White matter lesions (WML), commonly associated with advanced age and vascular risk factors [3], are highly prevalent in NPH patients [4–7] and possibly a marker of bad prognosis after shunt [6–9]. The relation between NPH, WML and vascular risk factors remains elusive: some authors suggested vascular risk factors to be in the origin of both dis-

orders [10], others that WML are secondary to NPH [11] and others still the opposite [4].

We aimed to study the relation between WML load in NPH patients and: (1) gait before LP; (2) duration of gait disturbances; (3) gait variation after LP; (4) number of vascular risk factors, age and peripheral blood pressure.

Our study's hypothesis is that WML could worsen shunt outcome by preventing effective restoration of CSF dynamics after CSF drainage. If this is the case, WML load should be negatively correlated to gait improvement after LP. Correlation study between WML load and vascular risk factors and duration of symptoms should give some insight on WML aetiology in NPH patients.

2. Methods

Fifteen consecutive idiopathic NPH patients referred from our outpatient clinic were included in a prospective study protocol. Inclusion criteria followed recently proposed guide-

* Corresponding author. Tel.: +351 213650459; fax: +351 213420155.
E-mail address: paulobugalho@sapo.pt (P. Bugalho).

lines for probable NPH [12]: (1) symmetrical gait disturbance characterized by slowness, short steps, wide base and disequilibrium; (2) at least another symptom of the triad (urinary incontinence not explained by urologic conditions; cognitive decline (score below cut-off value for education on the portuguese version of the mini-mental state examination [13,14])); (3) insidious onset of symptoms after 40 years of age, >6 months duration; (4) non-obstructive hydrocephalus (Evan's index > 0.3) with obliteration of the cerebral sulci; (5) normal CSF pressure at lumbar puncture (70–245 mmH₂O); (6) exclusion of other causes.

We registered age, duration of gait disturbance, systolic and diastolic blood pressure (measured daily during patient in-stay, mean values were used for statistical analysis) and presence of vascular risk factors. These were defined as follows: (1) arterial hypertension: documented history or treatment for hypertension, or blood pressure above 150 mmHg systolic or 90 mmHg diastolic on at least two measures; (2) Diabetes Mellitus: documented history or treatment for Diabetes Mellitus or fasting glucose levels above 5.2 mmol/L; (3) hyperlipidemia: fasting triglyceride level above 1.6 mmol/L; (4) smoking habits: past or present use of tobacco; (5) cardiac diseases: documented history or treatment for cardiac disorders such as ischemic heart disease, cardiac insufficiency, atrial fibrillation; (6) previous stroke: documented history or treatment for transient ischemic attack or ischemic stroke; (7) peripheral atherosclerosis: documented history of renal, aortic, iliac, limb or retinal atherosclerosis.

A 10-m timed walking test was used to assess: gait velocity (GV) (10 m/walking time), stride length (SL) (10 m/total number of steps), stride duration (walking time/total number of steps) and number of steps needed to turn 180°. We also assessed patient's postural responses to a backward tug on the shoulders: 0 = remains upright with no steps; 1 = takes one step but steady; 2 = takes more than one step yet safe; 3 = takes several steps and must be caught; 4 = falls backwards without taking steps [15]. The tests were performed on standardized conditions, in our inpatient clinic, at admission, 3, 12, 24, 48 and 72 h after high volume LP (40 mL). Variation percentages were calculated for each of the five variables. Maximum values for each variable were used for calculation.



Fig. 1. Illustration of white matter lesions scoring procedure. Figure shows a single frontal left lesion, one parieto-occipital left lesion and one parieto-occipital right lesion. Frontal regional score is 1. Parieto-occipital regional score is 2. Periventricular caps are not scored. This patient did not show any basal ganglia, temporal or infratentorial lesions. Total score was 3.

WML were rated in T2 weighted sequences, in frontal, parieto-occipital, temporal, basal ganglia and infratentorial regions by two observers blinded to the walking test results, using a validated visual rating scale [16]. Scores were reached by consensus (see Table 1 for definition of rating scores and Fig. 1 for illustration of scoring procedure).

Pearson or Spearman correlation coefficients were used to test relations between normal and non-normal distributed variables, respectively. Care was taken to exclude outlier values from correlation analysis. $p < 0.05$ was considered significant.

Table 1
White matter lesions visual scale scoring system (according to Wahlund et al. [16])

	Scores			
	0	1	2	3
White matter	No lesions	Focal lesions	Beginning confluence of lesions	Diffuse involvement of the entire region
Basal ganglia	No lesions	1 Focal lesion	>1 Focal lesion	Confluent lesions

Regional scores were derived from the sum of both sides scores and total scores from the sum of all regional scores. Regions were defined as (1): frontal region: the frontal lobe anterior to the central sulcus; (2) the parieto-occipital region: the parietal and occipital lobes together; (3) the temporal region: the temporal lobe (the border between the parieto-occipital and temporal lobes was approximated as a line drawn from the posterior part of the Sylvian fissure to the trigone areas of the lateral ventricles); (4) the infratentorial region: brain stem and cerebellum; and (5) the basal ganglia: the striatum, globus pallidus, thalamus, internal and external capsules, and insula. Symmetrical, well-defined periventricular caps or bands are not considered as lesions. Involvement of all white matter in one region by a single lesion is defined as score 3.

Table 2
NPH patients clinical characteristics, response to LP and shunt

Patients		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean (S.D.)
Age		70	79	71	74	80	77	67	76	73	84	72	63	73	65	73	81	73.6 (5.8)
Sex		M	F	M	F	M	M	F	M	M	M	M	F	M	M	M	M	
Age onset		65	76	71	72	75	76	66	73	71	83	67	48	66	64	70	79	69.1 (7.7)
Duration (years)		5	3	1	2	5	1	1	3	2	1	5	15	6	1	3	2	3.6 (3.5)
Symptoms		GD, CI, UI	GD, UI	GD, UI	GD, UI	GD, UI	GD, UI	GD, UI	GD, UI	GD, UI	GD, UI	GD, UI	GD, UI	GD, UI	GD, UI	GD, UI	GD, UI	
MMSE		16	27	25	25	18	27	19	23	26	18	27	25	30	30	15	26	23.6 (4.8)
SBP		181	137	164	131	151	139	108	125	118	121	148	99	142	128	112	130	133.4 (21.0)
DBP		93	76	95	67	80	65	62	69	63	68	75	51	83	68	61	60	70.9 (12.1)
Vascular risk factors		None	HT, DM	HT, DM	HT, PS	None	HT, PS	None	Sm	PVD	CD	HT, CD	HL, DM	HT, HL	HT, PVD	HT, DM	CD	
%GV		38	68	0	33	20	50	0	53	17	0	39	49	48	24	54	69	35.1 (22.9)
%SL		17	71	0	28	25	67	0	26	0	0	15	27	24	23	49	56	26.8 (23.2)
%SD		17	0	10	8	0	13	0	28	7	0	29	30	32	0	19	43	14.8 (14.0)
%PS		0	0	0	0	0	75	0	0	0	0	0	25	100	0	50	33	17.7 (31.4)
%NST		40	50	38	0	0	60	0	0	43	0	0	50	50	50	50	70	30.7 (25.7)

Symptoms: GD: gait disturbance, UI: urinary incontinence, CI: cognitive impairment (symptoms are referred in order of appearance) MMSE: mini-mental state examination; SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure (mmHg); vascular risk factors: HT: arterial hypertension, DM: Diabetes Mellitus, HL: hyperlipidemia, PS: previous stroke, Sm: smoking habits, PVD: peripheral vascular disease, CD: cardiac disease, HL: hyperlipidemia. %GV, %SL, %SD, %STT, %NST: gait velocity, stride length, stride duration, postural stability and number of steps per turn improvement percentages after LP, respectively.

3. Results

Table 2 shows patients clinical characteristics and response to LP. Visual scale mean regional scores were higher for frontal (mean 2.5; S.D. 1.7) and parieto-occipital (mean 1.69; S.D. 2.0) than for basal ganglia (mean 0.63; S.D. 1.0), infra-tentorial (mean 0.3; S.D. 0.7), and temporal (mean 0.31; S.D. 1.0) regions. These last two variables were excluded from correlation analysis, because of too many null values.

Walking test variables before LP and duration of gait disturbance did not correlate significantly with visual scale scores.

Most correlations between improvement percentages in gait variables after LP and visual scale scores were negative. This was significant between: total score and improvement in GV ($p < 0.01$); frontal scores and improvement in SL ($p < 0.05$), parieto-occipital scores and improvement in NST ($p < 0.01$) and, at trend level ($p < 0.1$), between parieto-occipital scores and SL and between frontal scores and GV (Table 3).

Most correlations between age, blood pressure, number of vascular risk factors and visual scale scores were positive, but none reached statistical significance (see Table 4).

Of the 15 patients, only 5 were submitted to shunt. Six were considered not to have indication for shunt and four refused surgery. The small number of shunted patients precludes any correlation analysis between best response after LP and outcome after shunting.

4. Discussion

We present data from 15 NPH patients, which show a negative correlation between WML load, rated with a visual scale, and improvement percentages in gait variables after LP.

Patients were diagnosed according to strictly clinical-imagiological criteria. Results from infusion tests and other techniques commonly used in NPH studies, although useful for predicting surgery outcome, are not considered suitable as diagnostic criteria [12]. However, in some studies, only patients selected for shunt procedures were addressed, using those techniques as selection criteria, thus leaving behind patients that could presumably present with a higher WML load and possibly reducing the study's sensitivity. In our study, we correlated gait variation after LP with WML independently of patients' eligibility for shunt, preventing this limitation. By using gait variables directly and correlating improvement percentages with WML scores, our method as also the advantage of depending neither on cut-off values for improvement after LP nor on semi-quantitative scales for gait disturbance or other composite measures of performance, which have varied greatly from study to study. On the other hand, our study has a number of limitations, one being the small number of patients evaluated, which could have resulted in lack of statistic power. WML quantification could also be considered rather crude, especially if compared

Table 3

Correlation between gait variables improvement percentages after LP and MRI visual scale scores

	Total		Frontal		Parieto-occipital		Basal-ganglia	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
%Gait velocity	−0.760	0.002	−0.484	0.079	−0.440	0.115	−0.190	0.480
%Stride length	−0.169	0.533	−0.617	0.033	−0.470	0.090	−0.162	0.549
%Stride duration	−0.290	0.275	−0.381	0.145	−0.290	0.276	0.045	0.870
%No. of steps turn 180°	0.067	0.806	−0.323	0.222	−0.865	0.001	0.273	0.307
%Shoulder tug test	−0.166	0.539	−0.242	0.367	−0.118	0.663	0.018	0.948

Values are Spearman correlation coefficients (*r*) and level of significance (*p*).

%Means improvement percentage

Table 4

Correlation between gait variables improvement and age and vascular risk factors

	Total		Frontal		Parieto-occipital		Basal-ganglia	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Age	0.153	0.571	−0.052	0.848	0.295	0.268	−0.103	0.705
Systolic blood pressure	0.082	0.764	0.259	0.333	−0.049	0.858	−0.190	0.481
Diastolic blood pressure	0.213	0.428	0.320	0.227	0.013	0.961	−0.190	0.480
Number of vascular risk factors	0.035	0.897	−.043	0.875	−0.011	0.969	0.135	0.618

Values are Spearman correlation coefficients (*r*) and level of significance (*p*).

with more recent studies, which used white matter segmentation procedures [17]. The scale we used is not specific for NPH patients and so it does not differentiate between deep and superficial white matter lesions, which have been found by some studies to have different influence on shunt outcome [6,7].

The high number of correlations used is also a limitation as it could increase the chance of type I error. However, Bonferroni correction for multiple operations is not appropriate here, as the variables are correlated [18]. Using data reduction like principal component analysis methods or reducing assessment to only one measure, or to a global gait measure, would greatly diminish study sensitivity. We should also point out that two of the correlations between WML load and gait variables improvement ($p < 0.01$) were well above the significance level chosen and that almost all correlations were negative, indicating at least a global trend.

LP induced improvement can be attributed to the capacity of mimicking shunt provoked changes in CSF circulation and temporarily compensating for the absorption deficits that cause NPH [2]. In this study, lesion load was negatively correlated to improvement, suggesting that WML have a negative influence on the recovery mechanisms that permit gait to improve after compensation of CSF dynamics disturbance. This confirms our initial hypothesis.

Whether WML should be considered as contributors to the origin of the symptoms, and not only to their irreversibility, as proposed by some authors, is more difficult to answer. Some have argued that loss of ventricular compliance, caused by the effects of WML in brain parenchyma, could render the lateral ventricles more susceptible to pulse wave pressure, thus causing them to enlarge [13]. On the other hand, it would not be unreasonable to assume that at least part of the gait

disturbances could be related to the direct effect of the lesions on cortico-subcortical connections, as is believed to happen in sub-cortical vascular disease [19]. In either case, however, we would expect the severity of WML to correlate with the severity of gait disturbances observed before LP, which did not happen in our study. Thus, it seems that WML contributed to the irreversibility of the deficits but not as much to the physiopathological disturbances that led to them.

Lack of correlation between duration of gait disturbance and WML does not support a causal link between NPH and WML. In fact, WML distribution, with predominance in frontal and parieto-occipital regions, is identical to that found in aged, non-NPH patients [16]. Correlation analysis between WML and vascular risk factors did not show significant results, precluding any firm conclusion on this matter, but the fact that most correlations were positive could indicate a trend to higher WML severity in patients with more vascular risk factors. Overall, this suggests that WML in NPH could be caused by the same pathophysiological mechanism that underlies leukoaraiosis in old age patients, although this would need to be confirmed by a study with a larger number of patients. Another hypothesis, which our study did not address, is that vascular risk factors, namely arterial hypertension, could by itself originate NPH symptoms, by directly increasing pulse wave pressure [10]. On the other hand, it could be that some of the WML, particularly those located near the ventricles, were not due to cerebrovascular disease but caused by CSF leakage and periventricular edema, related to CSF dynamic disturbance.

In conclusion, our findings suggest the existence, in these patients, of two different physiopathological processes: one producing the symptoms (NPH), the other contributing to their irreversibility (leukoaraiosis).

References

- [1] Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 1965;2(4): 307–27.
- [2] Wikkelso C, Andersson H, Blomstrand C, Lindqvist G. The clinical effect of lumbar puncture in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45(1):64–9.
- [3] Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's Report. *Stroke* 1995;26: 1293–301.
- [4] Bradley WG, Whittemore AR, Watanabe AS, Davis SJ, Teresi LM, Homyak M. Association of deep white matter infarction with communication hydrocephalus: implications regarding the possible origin of normal-pressure hydrocephalus. *Am J Neuroradiol* 1991;12: 31–9.
- [5] Krauss JK, Regel JP, Vach W, Orszagh M, Jungling FD, Bohus M, et al. White matter lesions in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and in an age-matched control group: a comparative study. *Neurosurgery* 1997;40(3):491–555.
- [6] Tullberg M, Jensen C, Ekholm S, Wikkelsø C. Normal pressure hydrocephalus: vascular white matter changes on mr images must not exclude patients from shunt surgery. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1665–73.
- [7] Tullberg M, Hultin L, Ekholm S, Mansson JE, Fredman P, Wikkelsø C. White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination. *Acta Neurol Scand* 2002;105(6):417–26.
- [8] Krauss JK, Droste DW, Vach W, Regel J, Orszagh M, Borremans JJ, et al. Cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly: effect of periventricular and deep white matter lesions. *Neurosurgery* 1996;39(2):292–9.
- [9] Boon AJW, Tans JTJ, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HAL, et al. Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: the role of cerebrovascular disease. *J Neurosurg* 1999;90:221–6.
- [10] Krauss JK, Regel JP, Vach W, Droste DW, Borremans JJ, Mergner T. Vascular risk factors and arteriosclerotic disease in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly. *Stroke* 1996;27(1):24–9.
- [11] George AE. Chronic communicating hydrocephalus and periventricular white matter disease: a debate with regard to cause and effect. *Am J Neuroradiol* 1991;12(1):42–4.
- [12] Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57(3 Suppl):S29–39.
- [13] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
- [14] Guerreiro M, Silva AP, Botelho MA. Adaptação à população portuguesa da tradução do Mini-Mental State Examination (MMSE). *Revista Portuguesa de Neurologia* 1994;1:9.
- [15] Pastor MA, Day BL, Marsden CD. Vestibular induced postural responses in Parkinson's disease. *Brain* 1993;116:1177–90.
- [16] Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjogren M, et al. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;32(6):1318–22.
- [17] Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, Mungas D, Reed BR, Harvey DJ, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology* 2004;63:246–53.
- [18] Pergener TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 1998;316:1236–8.
- [19] Baezner H, Hennerici M. From trepidant abasia to motor network failure-gait disorders as a consequence of subcortical vascular encephalopathy (SVE): review of historical and contemporary concepts. *J Neurol Sci* 2005;15:81–8.

Seção: Article

The natural history and shunt outcome of normal pressure hydrocephalus patients

Hidrocefalia de pressão normal: história natural e prognóstico após cirurgia.

Título curto: Normal pressure hydrocephalus: history

Paulo Bugalho^{1,2}, Luísa Alves^{1,2}, Olga Ribeiro¹

1. Neurology Department, Hospital de Egas Moniz (CHLO), Lisboa, Portugal;
2. Neurology Department, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

Correspondence: Paulo Bugalho, Neurology Department, Hospital de Egas Moniz (CHLO). Rua da Junqueira, 126, 1349-019 Lisboa, Portugal. E-mail: paulobugalho@sapo.pt

Conflict of interest: There is no conflict of interest to declare.

Received 04 November 2012; Received in final form 21 June 2013; Accepted 28 June 2013

Abstract

Objective: Describe the natural history and shunt outcome of normal pressure hydrocephalus (NPH) patients and the variables possibly influencing them. **Methods:** Motor and cognitive parameters of 35 NPH patients, as well as shunt surgery status, were registered at two time points (T0 and T1). **Results:** Thirteen patients were submitted to surgery. Favorable outcome in gait function occurred in 5 patients and was related to younger age, absence of cardiovascular risk factors (CVRF) and of white matter lesions (WML), and shunt surgery. Cognitive outcome was favorable in 9 patients, associated with shunt surgery (trend level). On patients submitted to surgery, favorable outcome in motor function was related to younger age at T0 and absence of CVRF and WML (trend level). **Conclusions:** Shunt surgery had a significant effect on gait and less on cognition. Favorable outcome in gait seems to be associated also with younger age and absence of CVRF and WML.

Key Words: normal pressure hydrocephalus, natural history, shunt surgery.

Resumo: Objetivo: Descrever a história natural e o prognóstico após cirurgia de derivação ventricular em doentes com hidrocefalia de pressão normal (HPN), e as variáveis que potencialmente os influenciam. **Metodos:** Foram registados os parâmetros motores e cognitivos de 35 doentes com HPN, assim como o *status* relativo a cirurgia, em dois pontos no tempo (T0 e T1). **Resultados:** Treze doentes foram submetidos a cirurgia. Melhoria na marcha ocorreu em 5 doentes e relacionou-se com idade mais jovem, ausência de factores de risco cardio-vascular (FRCV), ausência de lesões da substância branca (LSB) e colocação de derivação ventricular. Verificou-se melhoria cognitiva em 9 doentes, associada ($p=0,05$) com colocação de derivação ventricular. Em doentes submetidos a cirurgia, o prognóstico favorável a nível motor relacionou-se com idade mais jovem em T0, ausência de FRCV e de LSB. **Conclusões:** A cirurgia para colocação de derivação ventricular teve um efeito significativo sobre a marcha e menor na cognição. O prognóstico favorável na marcha parece também associar-se a idade mais jovem, a ausência de FRV e de LSB.

Palavras-Chave: hidrocefalia de pressão normal, história natural, cirurgia de derivação ventriculo-peritoneal.

Normal pressure hydrocephalus (NPH) was first described by Hakim and Adams as a syndrome consisting of the triad of gait dysfunction, dementia and urinary incontinence, associated with ventricular dilation, potentially treatable by cerebrospinal fluid (CSF) surgical derivation¹. Enthusiasm regarding the benefits of shunt surgery decreased as further studies revealed complications of the surgical procedure and lack of improvement in many cases. This prompted extensive investigation in search of tests that could predict response to shunt surgery and of clinical and imagiological prognostic factors. Some authors have differentiated between the prognostic and diagnostic value of ancillary tests, proposing that the diagnosis should be based solely on clinical criteria (negative response to shunt surgery, or negative results in tests that predict shunt response should not exclude NPH diagnosis, as many patients could have reached a situation in which brain changes are already irreversible)². Investigation approaches have varied from clinically based studies³ to procedures depending on more technically demanding methods, like intracranial pressure (ICP) monitoring or determination of the CSF outflow resistance (CSFRo). Results regarding CSFRo value to predict the results of shunt surgery have varied from study to study, and thresholds seem to depend on the protocol used by each center^{4,5}. These techniques are also time and money consuming, and more invasive. Measures of outcome after shunt have also varied widely from study to study, including semi-quantitative global scales and more specific measures of cognitive and gait dysfunction, which are seldom accessible in most clinical environments, leading some to defend more clinically driven bed-side approaches, particularly in relation to gait⁶. On the other hand, less is known about the natural history of the disease, because investigation has mainly been driven by the need to find suitable candidates to shunt surgery. This information could be valuable, though, to plan the follow-up of those several patients who don't have indication for surgical treatment or who refuse intervention when proposed.

In this study, our objectives were to describe the natural history and shunt outcome of a cohort of idiopathic NPH patients, who have been evaluated with accessible clinical and imagiological tools.

Methods

Participants

Inclusion criteria were clinically based, and followed proposed guidelines for probable NPH ⁷: 1. symmetrical, slowly progressive gait dysfunction with insidious onset; 2. at least another symptom of the triad (urinary incontinence not explained by urologic conditions; cognitive decline); 3. insidious onset of symptoms after 40 years of age; 4. non-obstructive hydrocephalus (Evan's index > 0.3) with obliteration of the cerebral sulci; 5. normal CSF pressure at lumbar puncture (LP) (70–245mmH₂O); 6. exclusion of other causes.

Description of procedures undertaken

Patients underwent a study protocol designed to predict response to shunt, so as to guide therapeutic decision. This was based on the conjoined decision of the neurologist, patients and family members, after discussion of the risks and benefits in each individual case. The decision was thus tailored to each situation and not guided by homogenous guidelines. Some patients did not perform some of the tests (specified below).

Study protocol:

Patients were assessed at two different time points (T0 and T1). Time between assessments varied from patient to patient, but was always superior to 1 year (range: 1 to 9 years). We registered the symptoms of the triad, first symptom of the triad, age at study inclusion, age of onset, duration of symptoms and time from T0 to T1. Mini-Mental State Examination (MMSE) ⁸ score at T0 was available from 31 patients (cognitive dysfunction defined according to cut-off scores of the Portuguese version of the test ⁹).

Thirty one patients were evaluated with a 10-meter timed walking test, with assessment of gait velocity, stride length, and stride duration. Postural responses were tested by a shoulder tug test, which assesses patient's postural responses to a backward tug on the shoulders ¹⁰. The tests were performed in our department's in-patient clinic, in standardized conditions, at admission and immediately, 12, 24, 48 and 72 h after high volume (40 ml) LP. Variation percentages were calculated for each of the four variables, according to the following formula: [(result before LP–best result after LP)/result before LP] x 100. We defined clinical improvement as amelioration of at least 20% after LP in at least one gait variable. Patients were assessed for the presence of frontal and sub-cortical hypokinetic gait clinical features, according to definitions provided by Jankovic et al. ¹¹: slowness, abnormal postural adjustments, freezing, abnormal stance, disequilibrium, stiff trunk/legs, leg apraxia,

improvement with cues, frontal signs, short stride, shuffling, narrow base, festination, start hesitation, turn *en bloc* and parkinsonian signs.

All patients underwent brain MRI, to confirm imagiological criteria for NPH and to evaluate the presence of white matter ischemic lesions (WML). For subsequent analysis of WML, patients were classified according to the presence/absence of at least 1 lesion, irrespectively of the region(s) affected. MRI study was complemented in twenty patients with the determination of CSF stroke volume. Values above 42 microl were considered to predict a favorable outcome ¹². Cerebro-vascular risk factors (CVRF) were registered and defined as follows: 1. arterial hypertension: documented history or treatment for hypertension, or blood pressure above 150mmHg systolic or 90mmHg diastolic on at least two occasions; 2. diabetes mellitus: documented history or treatment for diabetes mellitus or fasting glucose levels above 5.2 mmol/L; 3. hyperlipidemia: fasting triglyceride level above 1.6 mmol/L and/or fasting total cholesterol level above 200 mg/dL; 4. smoking habits: past or present use of tobacco; 5. cardiac diseases: documented history or treatment for cardiac disorders such as ischemic heart disease, cardiac insufficiency, atrial fibrillation; 6. previous stroke: documented history or treatment for transient ischemic attack or stroke; 7. peripheral atherosclerosis: documented history of renal, aortic, iliac, limb or retinal atherosclerosis.

A qualitative grading of cognitive and gait dysfunction was performed at both time points:

Gait - 1. Normal; 2. Gait dysfunction as perceived by the patient, the clinician or caretaker, but autonomous (no need for walking aid or help from third person); 3. Need of walking aid; 4. Bedridden;

Cognition - 1. Normal; 2. Cognitive dysfunction as perceived by the patient, the clinician or caretaker, but without criteria for dementia (according to the DSM-IV definition); 3. Dementia according to the DSM-IV definition ¹³.

Patients were considered to have favorable outcome (versus unfavorable) at T1 if they maintained normal status or improved dysfunctional status.

Ethics

All patients signed informed consent forms, allowing for use of clinical data for scientific purposes. This study was approved by the local ethics committee (Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental).

Statistical methods

For statistical purposes, continuous variables were dichotomized. The relationship between cognitive and gait status at follow up and each variable at T0 was studied by chi-square statistics, both globally and separately according to treatment (shunt Vs non-shunt).

Results

We included thirty five patients, 21 males. Mean age at T0 was 74.5 ± 6.29 . Age of onset was 71.7 ± 6.86 . Time from T0 to T1 was 3.1 ± 1.96 years (range 1 to 9). Symptoms at T0 were: gait (11), gait and cognition (6), gait and urinary incontinence (4), all (14). First symptom was: gait (23), cognition (3), more than one symptom simultaneously (9). Gait function at T0/T1 was: normal 2/5; gait dysfunction but autonomous 18/7; need of walking aid 11/17; bedridden 3/6. Cognitive function grading at T0/T1 was: normal 11/7; cognitive dysfunction 12/11; dementia 11/17.

Thirteen patients were submitted to surgery. Nine were proposed for surgery but refused. Ten patients were submitted to ventriculo-peritoneal shunt, 7 with flux valves and 3 with programmable valves. Three patients underwent ventriculostomy. For statistical purposes, patients submitted to the different kinds of surgical procedure were evaluated as a single group.

Positive outcome in cognitive and gait function occurred in 9 and 5 patients, respectively.

Table 1. shows the comparison between patients with favorable versus unfavorable gait function outcome. Younger age at onset, younger age at T0 and shunt surgery were significantly more frequent in patients with favorable outcome. Presence of CVRF and WML were significantly more frequent in patients with unfavorable outcome.

Positive outcome in cognition was associated only with shunt surgery, and just at trend level, as shown on Table 2.

In patients submitted to surgery, favorable outcome in motor function was related to younger age at T0 and absence of CVRF. Absence of WML, younger age of onset, shorter duration, and shorter time between assessments were related to favorable outcome in gait disturbance after shunt at trend level ($0.05 < p < 0.1$). In this group, cognitive function outcome was not significantly related to any variable. (Table 3.)

In relation to gait dysfunction, all patients not submitted to shunt surgery worsened or maintained disease status (defined as unfavorable outcome). To better assess the natural history of disease, we divided this group between those who maintained their previous status, even if not normal, and those who presented worse motor status at T1. Longer time from T0 to T1 was significantly associated with worsening motor status ($p=0.012$). WML were more frequent in patients who worsened, with a difference that almost reached significance ($p=0.069$). Cognitive dysfunction as measured by MMSE at T0 and/or T1 was significantly less frequent in patients who worsened ($p=0.010$).

Gait features, as defined by Jankovic et al., were not significantly related with gait or cognitive outcome, either globally or in the surgery group (results not shown).

WML, CVRF and older age were not related to each other, according to Chi-Square analysis.

Discussion

NPH patients' outcome was highly variable and different whether considering cognitive or gait dysfunction.

Factors influencing gait dysfunction outcome

Patients with favorable outcome were all part of the surgical treatment group. Longer time between assessments was associated with worsening on the non operated group. This argues in favor of gait dysfunction being largely an irreversible condition which tends to worsen over time if not treated. Surgical treatment, however, was beneficial in less than half of the patients, reminding the need for a careful selection. Older age at time of assessment and the presence of CVRF were associated with unfavorable outcome on operated patients. The presence of WML was also significantly associated with unfavorable outcome globally, and at trend level ($p>0.1$) both on operated and not operated patients. Older age has been reported to be a negative prognostic factor in some ¹⁴ but not all ¹⁵ studies. The relationship between cerebro-vascular disease and NPH has also been alluded to in previous work. Bugalho et al. have demonstrated an inverse relationship between the presence of WML and gait recovery after LP, suggesting that these could preclude improvement after shunt surgery ¹⁶. Other studies suggested that WML are factors for worse prognosis after shunt placement ¹⁷. However, some authors have suggested that WML should not contraindicate shunt surgery, *per se*, because some patients can obtain benefits even if

they have WML¹⁸. This is not corroborated by our study, in which none of the patients with WML had a favorable outcome. Our results thus indicate that age, presence of WML and of CVRF could predict worse outcome and should be weighed as negative factors in the decision regarding surgical treatment.

CVRF, age and WML were found to be significantly related, particularly in studies performed in leukoaraiosis patients¹⁹. We found no relation between these variables, either in operated or non operated patients. This suggests that these variables could have an independent influence on NPH physiopathology, acting by different mechanisms. Old age could associate with other comorbidities, such as cerebral degenerative changes, or osteoarticular disease, neither of which, of course, would reverse with shunt surgery. Other studies have suggested that while WML could contribute to the symptoms by interrupting cognitive and gait pathways, CVRF, and arterial hypertension in particular, could act by increasing CSF pulsatility²⁰.

Factors influencing cognitive dysfunction outcome

Unlike gait outcome, cognitive outcome was not related to any factor, except to surgical treatment, and only at trend level. This discrepancy could be related to different pathophysiological mechanisms producing both symptoms. In what concerns the influence of WML, the difference could be caused by the location of lesions, not assessed in this study, which could have been more harmful to gait than to cognition. Weaker response to shunt therapy, already reported in some papers^{21,22}, could be caused by the superimposed effects of degenerative changes on cognition related structures, like those of Alzheimer's disease, which have been found in some studies to contribute to NPH cognitive dysfunction and worse shunt outcome²³. The higher frequency of cognitive dysfunction in patients whose gait did not worsen could also be interpreted as suggesting that cognitive and motor deterioration take divergent and possibly opposing pathways. Weaker association with shunt surgery could also be related to the presence of non-shunted patients with positive outcome. These were all patients who maintained normal status, suggesting that progressive cognitive deterioration is not obligatory in NPH.

Factors not found to be related to outcome

Some factors found by other studies to be related to outcome did not show significant association with motor or cognitive decline in our study. Positive response to high volume LP has been considered a sign of reversibility of symptoms, meaning that the disease is yet in the first stages of deterioration²⁴. This could mean that

patients who respond favorably to LP could be in a better position and so had less probability of deterioration. This was not the case in our study, in which motor outcome was not related to LP induced improvement. Response to LP was also not significantly related to surgery outcome, which argues against the studies that suggested that it could have high specificity in predicting shunt outcome ^{24,25}. In this aspect, our results could have been biased by the fact that it is common practice in our department not to propose shunt surgery to patients who did not respond to LP. In fact, only one patient proposed for shunt surgery had a negative LP result.

The relevance of increased CSF stroke volume in NPH assessment is controversial. Preliminary studies suggest that hyperdynamic aqueductal flow could be indicative of the reversibility of symptoms after shunt ¹². This was proved to be less consistent in subsequent studies ²⁶. Our data concurs with these last findings.

Other clinical variables were found by some investigators to predict outcome, namely gait dysfunction as the primary symptom of the triad ²¹, presence of the complete triad ¹⁵ and duration of symptoms ²⁷⁻²⁹. This was not the case in our study, although duration was related to gait outcome in operated patients, at trend level. Specific gait symptoms were also not found to be related with outcome, which disagrees with the suggestion, made by our group in previous work ³⁰, that the presence of frontal release signs could represent worse post-shunt prognosis.

Limitations

This study's main limitation is that the time between assessments (from T0 to T1) is different between patients. We should say, however, that this variable was included in data analysis, and did not appear to have a relevant influence on outcome. Also, the relatively small number of patients did not allow the use of more powerful statistics than Chi-Square, which does not permit multivariate analysis. Finally, patients were submitted to different surgical procedures (ventriculostomy, ventriculo-peritoneal shunt, etc) which could have biased outcome results.

References

1. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. J Neurol Sci 1965;2:307-372.

2. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57(Suppl 3):S17-S28.
3. [Damasceno BP](#), [Carelli EF](#), [Honorato DC](#), [Facure JJ](#). The predictive value of cerebrospinal fluid tap-test in normal pressure hydrocephalus. [Arq Neuropsiquiatr](#) 1997;55:179-185.
4. Delwel EJ, de Jong DA, Avezaat CJJ. The prognostic value of clinical characteristics and parameters of cerebrospinal fluid hydrodynamics in shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 2005;147:1037–1043.
5. Boon A, Tans J, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman, Hanlo PW, Wurzer H, Hermans J. The Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study - How to select patients for shunting? An analysis of four diagnostic criteria. *Surg Neurol* 2000;53:201–207.
6. Snijders AK, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol* 2007; 6:63–74.
7. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing Idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57(Suppl 3):S4-S16.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12: 189-198.
9. Morgado J, Rocha CS, Maruta C, Guerreiro M, Martins IP. Novos valores normativos do Mini-Mental State Examination. *Sinapse* 2009;9:10-16.
10. Pastor MA, Day BL, Marsden CD. Vestibular induced postural responses in Parkinson's disease. *Brain* 1993; 116: 1177-1190.
11. Jankovic J, Nutt JG, Sudarsky L. Classification, diagnosis and etiology of gait disorders. *Adv Neurol* 2001;87:119-133.
12. Bradley WG Jr, Scalzo D, Queralt J, et al. Normal-pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging. *Radiology* 1996;198: 523–529.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: APA, 1994.

14. Kahlon B, Sjunnesson J, Rehnöcrona S. Long-term outcome in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2007;60:327-332.
15. Poca MA, Mataró M, Del Mar Matarín M, Arian F, Junqué C, Sahuquillo J. Is the placement of shunts in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus worth the risk? Results of a study based on continuous monitoring of intracranial pressure. *J Neurosurgery* 2004;100:855-866.
16. Bugalho P, Alves L. Normal-pressure hydrocephalus: white matter lesions correlate negatively with gait improvement after lumbar puncture. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:774-778.
17. Boon AJW, Tans JTJ, Delwel EJ et al. Dutch normal-pressure hydrocephalus study: the role of cerebrovascular disease. *J Neurosurgery* 1999;90:221-226.
18. Tullberg M, Jensaen C, Ekholm S, Wikkelsö C. Normal pressure hydrocephalus: vascular white matter changes on MR images must not exclude patients from shunt surgery. *American Journal of Neuroradiology* 2001;22:1665-1673.
19. Viana-Baptista M, Bugalho P, Jordão C, et al. Cognitive function correlates with frontal white matter apparent diffusion coefficients in patients with leukoaraiosis. *J Neurol* 2008;255:360-366.
20. Krauss JK, Regel JP, Vach W, Droste DW, Borremans JJ, Mergner T. Vascular risk factors and arteriosclerotic disease in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly. *Stroke* 1996;27:24-29.
21. McGirt MJ, Woodworth G, Coon AL, Thomas G, Williams MA, Rigamonti D. Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2008;62(Suppl 2):S670-S677.
22. Savolainen S, Hurskainen H, Paljärvi L, Alafuzoff I, Vapalahti M. Five-year outcome of normal pressure hydrocephalus with or without a shunt: predictive value of the clinical signs, neuropsychological evaluation and infusion test. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 2002;144:515-523.
23. Savolainen S, Paljärvi L, Vapalahti M. Prevalence of Alzheimer's disease in patients investigated for presumed normal pressure hydrocephalus: a clinical and neuropathological study. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 1999;141:849-853.
24. Wikkelsö C, Andersson H, Blomstrand C, Lindqvist G. The clinical effect of lumbar puncture in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:64-69.

25. Kahlon B, Sundbarg G, Rehncrona S. Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:721-726.
26. Kahlon B, Annertz M, Ståhlberg F, Rehncrona S. Is aqueductal stroke volume, measured with cine phase-contrast magnetic resonance imaging scans useful in predicting outcome of shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus? *Neurosurgery* 2007;60:124-129.
27. Kiefer M, Eymann R, Steudel WI. Outcome predictors for normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica* 2006;96(Suppl):S364-S367.
28. Meier U, Lemcke J, Neumann U. Predictors of outcome in patients with normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica* 2006;96(Suppl):S352-S357.
29. Meier U, Miethke C. Predictors of outcome in patients with normal-pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci* 2003;10:453-459.
30. Bugalho P, Guimarães J. Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: a clinical study. *Parkinson Relat Disord* 2007;13:434-437.

Table 1. Gait outcome (global)

<i>35 patients</i>	<i>Favorable (n=5)</i>	<i>Unfavorable (n=30)</i>	<i>p</i>
Age at T0 (<70y)	5	2	<0.00001* ****
Age of onset (<70y)	5	7	0.002***
T0 to T1 (<3 years)	4	15	0.347
Duration (< 3 years)	5	19	0.157
First symptom (gait Vs cognition)	3	19	1.000
Complete triad at T0	1	13	0.627
MMSE (normal Vs abnormal)	3	11	0.304
(n=31, 4 Vs 27) a)			
CVRF (at least one Vs none)	1	25	0.010*
WML (at least one Vs none)	0	20	0.009**
Surgery	5	8	0.004***
Response to LP (n=31, 5 Vs 26) a)	4	22	1.000
CSF stroke volume (>42 umg)	2	15	0.404
(n=20, 3 Vs 17) a)			

Values represent number of patients. *****p<0.0005; ***p<0.005, **p<0.01, *p<0.05. a) Data concerning these variables were not available for all patients. Total n (n=...) and number of patients with positive Vs negative outcome (...Vs...) are

indicated after the name of each of these variables. N: number; CVRF: cerebrovascular risk factors; WML: white matter lesions; MMSE: Mini-Mental State Examination; CSF: cerebrospinal fluid; T0 and T1: two time points shunt surgery status registers.

Table 2. Cognition outcome (global).

<i>35 patients</i>	<i>Favorable</i> <i>(n=9)</i>	<i>Unfavorable</i> <i>(n=26)</i>	<i>p</i>
Age (<70)	4	8	0.361
Age of onset (<70)	3	4	0.340
T0 to T1	5	14	0.619
(3< Vs >2 y)			
Duration (< 5 Vs > 4 y)	3	17	0.129
First symptom (gait Vs cognition)	8	14	0.109
Complete triad at T0	1	12	0.262
MMSE (normal Vs abnormal)	2	12	0.240
(n=31, 4 Vs 27) a)			
CVRF (at least one)	6	20	0.665
WML (at least one)	3	17	0.129
Surgery	6	7	0.050
Response to LP (n=31, 7 Vs 24)	6	20	1.000
a)			
CSF stroke volume (>42 umg)	5	12	0.539
(n=20, 5 Vs 15) a)			

Values represent number of patients. a) Data concerning these variables were not available for all patients. Total n (n=) and number of patients improved/non improved (...Vs...) are indicated after the name of each of these variables. N: number; CVRF: cerebro-vascular risk factors; WML: white matter lesions; MMSE: Mini-Mental State Examination; CSF: cerebrospinal fluid; T0 and T1: two time points shunt surgery status registers.

Table 3. Outcome in gait and cognitive dysfunction in patients that were submitted to shunt surgery (n=13).

<i>13 patients</i>	<i>Gait: Favorable (n=5)</i>	<i>Gait: Unfavorable (n=8)</i>	<i>p</i>	<i>Cognition: Favorable (n=6)</i>	<i>Cognition: Unfavorable (n=7)</i>	<i>p</i>
Age (<70)	5	1	** 0.005	3	3	1.000
Age of onset (<70)	5	3	0.075	3	5	0.592
T0 to T1	5	3	0.075	5	3	0.256
(<3 years)						
Duration (< 5 years)	5	4	0.086	6	3	0.266
First symptom (gait)	3	7	0.580	6	4	0.559
Complete triad at T0	1	4	0.565	2	3	1.000
MMSE (below cut-off) (n=12)	3	2	0.222	2	3	1.000
CVRF (at least one Vs none)	1	7	* 0.032	3	5	0.592
WML (at least one Vs none)	0	5	0.075	1	4	0.266
Response to LP (n=12)	4	7	0.417	4	7	0.417
CSF stroke volume (n=8)	2	5	0.375	4	3	1.000

Values represent number of patients. **p<0.01; *p<0.05 a) Data concerning these variables were not available for all patients. Total n (n=) are indicated after the name of each of these variables. CVRF: cerebro-vascular risk factors; N: number; WML: white matter lesions; MMSE: Mini-Mental State Examination; CSF: cerebrospinal fluid; T0 and T1: two time points shunt surgery status registers.